

**INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE EPIDEMIOLOGÍA  
Y MICROBIOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA**

**Sibilancia durante la infancia precoz. La Habana, 2008-2013.**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en  
Ciencias Médicas**

**SILVIA JOSEFINA VENERO FERNÁNDEZ**

**La Habana  
2017**

**INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE EPIDEMIOLOGÍA  
Y MICROBIOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA**

**Sibilancia durante la infancia precoz. La Habana, 2008-2013.**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en  
Ciencias Médicas**

**Autor: Dra. SILVIA JOSEFINA VENERO FERNÁNDEZ**

**Tutores: DrC. Edilberto González Ochoa**

**DrC. Andrew William Fogarty**

**La Habana  
2017**

**A mí querida madre**

## **AGRADECIMIENTOS**

## **Agradecimientos**

A mis padres a quienes les debo la vida y son mí mayor ejemplo de honestidad, humildad, solidaridad y consagración al trabajo, la familia y la revolución.

A mi esposo, compañero, amigo y ser humano increíble, quien en estos años de unión me ha brindado muestras de amor infinito y confianza en mis sueños, debiéndole gran parte de lo que hasta hoy he podido hacer y continuaré haciendo en mi profesión.

Al colectivo de trabajo de HINASIC quienes son los verdaderos artífices de poder contar hoy con este insumo luego de tantos años de trabajo.

A los tutores DrC. Edilberto González Ochoa y DrC. Andrew William Fogarty por sus consejos atinados, su incondicionalidad y la confianza depositada en mí.

A mis colegas del INHEM y otras instituciones que me apoyaron y alentaron siempre, en especial a mi colectivo del departamento de epidemiología y sobre todo a la Dra. Patricia Varona Pérez por darme ánimos, consejos y demostrarme que aún “con guijarros en la ruta en la meta está la seda”.

A mis amigos de toda la vida que aun estando lejos me han dado fuerzas y en su momento la ayuda necesaria.

**A todos muchas gracias**

## **ABREVIATURAS**

- ALSPAC - Avon Longitudinal study of Parents and Children (Reino Unido)
- AMICS - Asthma Multicenter Infants Cohort Study (España y RU)
- APS - Atención Primaria de Salud
- BAMSE - Children, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiological Survey (Suecia)
- CAPS - Childhood Asthma Prevention Study (Australia)
- CCCEH - Columbia Center for Children's Environmental Health (EUA)
- COAST – Childhood Origin of Asthma (EUA)
- COPSAC - Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood (Australia)
- EISL - Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes
- EUA – Estados Unidos de América
- HAT – Humo Ambiental de Tabaco
- HINASIC - Historia Natural de la Sibilancia en una Cohorte de niños de La Habana, Cuba
- INHEM – Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología
- IRA – Infección Respiratoria Aguda
- IRAA – Infección Respiratoria Aguda Alta
- IRAB - Infección Respiratoria Aguda Baja
- ISAAC - Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños
- MAAS - National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study (UK)
- MACS - The Melbourne Atopic Cohort Study (Australia)
- MAS - Multicenter Allergy Study (Canada)
- PAMI – Programa Nacional de Atención Materno Infantil
- PARIS - Pollution and Asthma Risk: an Infant Study (Italia)
- PIAMA - Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (Nueva Zelanda)
- PM – Material particulado
- SLAM – Sibilancias de Lactante y Asma de Mayor (España)
- SNS – Sistema Nacional de Salud

## **SÍNTESIS**

## **SÍNTESIS**

Los resultados de esta investigación permitieron identificar la incidencia de sibilancia, sus características, factores asociados e impacto poblacional en infantes de La Habana, 2008-2013. La incidencia de sibilancia fue al 1er, 2do y 3er año de vida: 44,6%, 27,5% y 11,2% respectivamente y la sibilancia precoz 21,8%, tardía 36,0% y persistente 23,8%, los fenotipos identificados. El 95% de la sibilancia se acompañó de infección respiratoria aguda alta y 21% clasificó como severa. Los principales factores asociados fueron: uso de antibiótico, antecedente de neumonía/bronconeumonía, antecedentes prenatales, exposición a humo ambiental de tabaco, condiciones desfavorables de la vivienda y antecedentes de enfermedades alérgicas. Factores protectores: lactancia materna exclusiva y consumo de vegetales. El uso de antibiótico fue el principal factor al que se le atribuyó en infantes expuestos y a nivel poblacional el debut de la sibilancia, y la lactancia materna exclusiva y el consumo de vegetales las principales medidas preventivas poblacionales. Concluimos que, la sibilancia es un problema de salud en La Habana. Conocer los factores asociados modificables permitirá orientar intervenciones para contribuir a cambiar el debut de la sibilancia precoz y el curso de la enfermedad respiratoria crónica en el futuro.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Hipótesis de trabajo .....	4
1.3. Objetivos.....	4
1.4. Novedad científica. ....	4
1.5. Valor teórico .....	5
1.6. Valor social.....	6
CAPITULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	7
2.1. Sibilancia .....	7
2.1.1. Aspectos generales .....	7
2.1.2. Enfermedades sibilantes en la infancia precoz.....	8
2.1.2.1. Infecciones respiratorias agudas bajas.....	8
2.1.2.1.1. Bronquiolitis.....	8
2.1.2.1.2. Neumonía .....	10
2.1.2.2. Enfermedad respiratoria crónica baja .....	11
2.1.2.2.1. Asma .....	11
2.1.3. Estudios epidemiológicos.....	12
2.1.3.1. Estudios de prevalencia y tendencia temporal.....	12
2.1.3.2. Estudios de incidencia .....	13
2.1.4. Fenotipos de sibilancia .....	15
2.1.5. Estudios sobre sibilancia desarrollados en Cuba.....	17
2.1.6. Factores asociados al desarrollo de sibilancia en la infancia. ....	19
2.1.6.1. Edad y Sexo.....	19
2.1.6.2. Infecciones virales respiratorias .....	20
2.1.6.3. Edad de la madre .....	21
2.1.6.4. Lactancia materna y dieta materna .....	22
2.1.6.5. Factores socioeconómicos .....	23

2.1.6.6. Contaminación ambiental y humo ambiental de tabaco (HAT) .....	23
2.1.6.7. Factores genéticos y epigenéticos .....	25
2.1.6.8. Alergenos.....	26
2.1.6.9. Atopía y enfermedades alérgicas.....	26
2.1.6.10. Antibióticos .....	27
2.1.6.11. Paracetamol .....	28
2.1.6.12. Factores psicológicos .....	29
2.1.6.13. Otras infecciones “Hipótesis de la higiene” .....	29
2.1.6.14. Número de hermanos/asistencia a círculos infantiles o cuidadoras. ....	30
<b>CAPITULO III. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>31</b>
3.1. Diseño del estudio .....	31
3.2. Características geográficas, socio-económicas y climatológicas de la localidad de La Habana. ....	31
3.3. Universo y muestra .....	31
3.3.1. Universo .....	31
3.3.2. Muestra .....	31
3.3.3. Criterios de inclusión.....	32
3.3.4. Criterios de exclusión .....	32
3.3.5. Criterios de salida de sujetos durante el seguimiento.....	32
3.4. Reclutamiento .....	33
3.5. Control de sesgos.....	33
3.6. Variables de medición de la respuesta.....	34
3.6.1. Variables dependientes.....	34
3.6.2. Variables independientes: .....	35
3.7. Técnicas y procedimientos .....	36
3.7.1. De obtención de la información: .....	36
3.7.2. Procedimientos .....	36

3.7.2.1. Prueba piloto del cuestionario .....	36
3.7.2.2. Reclutamiento y seguimiento: .....	36
3.7.2.3. Complementarios.....	37
3.7.2.4. Capacitación .....	40
3.7.2.5. Control de calidad.....	40
3.7.3. Técnicas de procesamiento.....	41
3.7.4. Técnicas de análisis .....	41
3.8. Deontología médica.....	44
3.8.1. Aprobación de los Comités de Ética Médica .....	44
<b>CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>47</b>
4.1. Descripción de la muestra.....	47
4.2. Análisis longitudinal de la sibilancia.....	48
4.2.1. Incidencia .....	48
4.2.2. Patrones o fenotipos de sibilancia .....	52
4.2.3. Caracterización de la sibilancia. ....	54
4.2.3.1. Edad de ocurrencia del primer episodio de sibilancia.....	54
4.2.3.2. Acompañado de IRAA, mes de ocurrencia y tiempo hasta el debut .....	55
4.2.3.3. Severidad .....	58
4.2.3.4. Enfermedades diagnosticadas.....	60
4.2.4. Factores asociados a los patrones de sibilancia.....	61
4.2.4.1. Análisis bivariado.....	61
4.2.4.2. Análisis multivariado.....	62
4.2.5. Medición de impacto potencial .....	77
4.2.5.1. Fracción atribuible en expuesto porcentual:.....	77
4.2.5.2. Fracción atribuible poblacional porcentual .....	80
4.2.5.3. Fracción de prevención poblacional porcentual .....	84
4.3. Fortaleza y limitaciones del estudio .....	85

CAPITULO V. CONCLUSIONES .....	88
CAPITULO VI. RECOMENDACIONES.....	89
CAPITULO VII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	90
CAPITULO VIII. ANEXOS	

## **CAPITULO I. INTRODUCCIÓN**

## **CAPITULO I. INTRODUCCIÓN**

### ***1.1. Antecedentes***

Los procesos respiratorios, acompañados de sibilancia durante los primeros años de la vida, son compartidos por varias entidades nosológicas, cuyos factores de riesgo y evolución dificultan su diagnóstico. La mayoría se asocia a una disminución de la función respiratoria, curso transitorio o agudo y con procesos de etiología infecciosa (bronquiolitis y neumonía) (Harris et al., 2011) o pueden ser la primera manifestación clínica del asma, aunque este último representa una pequeña parte de los episodios (Stern et al., 2008). No obstante, aproximadamente el 80% del asma infantil tiene su debut a estas edades (Taussig et al., 2003), y a su vez las infecciones del tracto respiratorio, por virus sincitial respiratorio (VSR) y rinovirus, son reconocidos factores de riesgo para su desarrollo (Martínez, 2005; Stensballe et al., 2009). El asma, como condición crónica es considerada la de mayor repercusión clínica, la más extensamente estudiada (Tischer et al., 2011; Vrijheid et al., 2012; Bousquet et al., 2013) y reconocida como un problema de salud global (Masoli et al., 2004; Robinson, 2011; OMS, 2014). Constituye un reto para pediatras y médicos de atención primaria la identificación de los infantes de alto riesgo, el reconocimiento de los factores asociados y la futura implementación de estrategias con el objetivo de interrumpir o retrasar el curso natural de la enfermedad y el ulterior deterioro irreversible de la vía aérea (Martínez et al., 1995).

Estudios epidemiológicos han permitido conocer la magnitud global de la sibilancia. Se estima que aproximadamente 50% de los niños han presentado algún episodio antes de los 6 años de edad y cerca del 25% o 30% antes del 1er año (Taussig, et al., 2003; Mallol et al., 2010). Constituye la primera causa de consulta en la atención primaria y pediatría, más del 50% de todos los motivos de consulta en los centros de salud (Mallol et al., 2010), la primera causa de ingreso hospitalario por asistencia a urgencias, fundamentalmente en niños menores de tres años y una alta mortalidad, sobre todo en países en desarrollo, (WLF, 2010; OMS, 2010; GINA, 2012) todo lo cual implica un importante impacto económico. (Stevens et al., 2003).

Estudios de cohorte realizados a nivel poblacional conducidos por países desarrollados como Estados Unidos de América, Alemania y Reino Unido, entre otros (Taussig, et al., 2003; Phelan et al., 2002; Henderson et al., 2008), fueron delimitando características particulares de los individuos que presentan sibilancias durante la infancia, y avanzando en los mecanismos fisiopatogénicos, genéticos, y evolutivos de la sibilancia recurrente o el asma. La cohorte de Tucson en Arizona, Estados Unidos de América (Taussig, et al., 2003), marcó un hito en el conocimiento de un grupo importante de datos dentro de los que se destaca: la identificación de cuatro fenotipos de sibilancia y su caracterización (Martínez et al., 1995; Stein et al., 1997), la descripción de las IRAB y su impacto en el desarrollo del asma y la elaboración de un índice predictivo para asma en el niño mayor (Castro-Rodríguez et al., 2000; Guilbert et al., 2004).

La identificación de nuevos fenotipos de sibilancia (Brunekreef et al., 2002, Henderson et al., 2008; Savenije et al., 2011; Garden et al., 2016) y la amplia variabilidad mundial en su magnitud (Pearce et al., 2007) han permitido la continua caracterización de los factores asociados en cada contexto (Taussig, et al., 2003; Wlasiuk et al., 2012), aunque existen grandes contradicciones entre los resultados obtenidos (Linneberg et al., 2003) que no permiten hasta hoy definir con certeza cuáles niños sibilantes serán asmáticos, quiénes evolucionarán a una forma leve, moderada o severa o quiénes responderán adecuadamente a un determinado fármaco o terapia (Mallol et al., 2005; Cooper et al., 2009; Fouzas y Brand, 2013; Garden et al., 2016).

Para Cuba, las enfermedades sibilantes de interés en este trabajo (bronquiolitis, neumonía y asma) en la infancia precoz (0 a 3 años de edad) constituyen un importante problema de salud. Según reportes oficiales al cierre del 2015 estas enfermedades se mantienen dentro de las primeras 10 causas del cuadro de mortalidad general del país (DRMES, 2016 y forman parte de las principales causas de hospitalizaciones y de atenciones médicas (DRMES, 2011).

La neumonía en edades pediátricas, aun considerando su tendencia a la disminución desde los años 70 del pasado siglo (González-Valdés, et al., 2009), al cierre del año 2016

representó la tercera causa de muerte en el menor de un año y cuarta entre uno a cuatro años de edad (DRMES, 2016) además durante la última década sigue constituyendo una importante causa de hospitalización. (DRMES, 2011).

Las estadísticas sanitarias no ofrecen estimaciones de la bronquiolitis, estando incluida en las atenciones médicas por IRA pediátricas (DRMES, 2016) desconociéndose, su magnitud a nivel poblacional. En población hospitalizada se ha aislado el VSR como su principal etiología, caracterizada por un comportamiento epidémico en las estaciones de temperaturas más frías (Razón, 1998; Álvarez et al., 2010; Savón-Valdés et al., 2012) y un elevado costo hospitalario durante periodo epidémico que asciende aproximadamente \$ 37 936.29 (Parra et al., 2008).

El asma, es considerada un problema de salud a expensas de su elevada morbilidad, dato conocido a través de estudios epidemiológicos realizados en población general (Venero et al., 2009; Varona et al., 2014) y de los reportes estadísticos (DRMES, 2016). La prevalencia estimada en escolares (31,2%) ubicó a Cuba junto a los países de mayor rango a estas edades y en más de la mitad de los niños se recogió el antecedente de sibilancia (Lai et al., 2009; Venero et al., 2009), mientras que, la tasa de dispensarizados entre los 1 a 4 años de edad es de 60 x 1 000 habitantes (DRMES, 2016). Además ocupa la tercera causa de atenciones médicas y egresos hospitalarios (DRMES, 2011). Por fortuna, la mortalidad no presenta cifras alarmantes según resultado de un estudio ecológico realizado en una serie de decesos que abarcó 25 años. A edades pediátricas, entre los 0 a 4 años de edad, la tasa ajustada de mortalidad estimada es 0.04 x 100 000 habitantes (63 decesos) (Venero et al., 2008). Los costos representan una elevada carga económica al Sistema Nacional de Salud. Se calculan gastos de aproximadamente 55 millones de dólares anuales por atenciones médicas, lo que representa el 1.1% del presupuesto del Ministerio de Salud Pública (Collazo et al., 2016).

Hasta donde se conoce, la incidencia de sibilancia y síntomas de asma, sus fenotipos y los factores que determinan el origen en la infancia precoz en Cuba ha sido un terreno poco estudiado, poseer características peculiares que contrastan con otros países - isla en la

franja tropical, base genética mixta, bloqueo de más de 50 años por EUA, alto nivel educacional, Sistema Nacional de Salud universal y gratuito, indicadores de salud similar a países desarrollados, alta cobertura de vacunación para 13 enfermedades, baja prevalencia de parasitismo intestinal y alta incidencia de enfermedades infecciosas, asma, alergias, tabaquismo- hacen poco probable la extrapolación de los resultados foráneos, por lo que las intervenciones orientadas hasta ahora pudieran ser insuficientes.

Teniendo en cuenta el impacto que ocasionan para el Sistema Nacional de Salud, las familias y la sociedad las entidades sibilantes en esta etapa de la vida y su repercusión en el desarrollo de enfermedad respiratoria crónica, el INHEM en su rol de centro de investigación del Ministerio de Salud Pública para la epidemiología de las enfermedades no transmisibles, comenzó en el 2010, en colaboración con la Universidad de Nottingham, el estudio de una cohorte poblacional de niños supuestamente sanos conocida internacionalmente con las siglas “HINASIC”, para intentar satisfacer las interrogantes siguientes:

- ¿Cuál será la incidencia y características de la sibilancia y los factores asociados a la misma durante la infancia precoz en la población pediátrica de La Habana?
- ¿Cuál es el impacto poblacional de los principales factores modificables?

### ***1.2. Hipótesis de trabajo***

La presencia de sibilancia en la infancia precoz es una función del conjunto de variables genéticas, ambientales y del comportamiento humano, que con variada intensidad en su aparición constituyen factores de riesgo o protectores.

### ***1.3. Objetivos.***

1. Identificar la incidencia y características de la sibilancia en la infancia precoz.
2. Identificar la asociación de factores seleccionados con la aparición de la sibilancia.
3. Estimar el impacto de los principales factores modificables asociados a la sibilancia.

### ***1.4. Novedad científica.***

Aportó las primeras evidencias científicas sobre la historia natural de la sibilancia y síntomas de asma.

La introducción de ensayos de laboratorio que hasta el momento no habían sido utilizados en edades tan precoces permitieron obtener información sobre la asociación entre la sibilancia y la infección por *Helicobacter pylori* (*Ag. H. pylori*), la sensibilización por *Toxoplasma gondii* (*Ac. T. gondii*), la inflamación crónica medida mediante la Proteína C Reactiva ultrasensible, sensibilización a aeroalergenos (pruebas cutáneas por punción) y el riesgo de la exposición al humo ambiental de tabaco (HAT), medida mediante la cotinina en orina, entre otros factores.

Los resultados constituyen el primer paso para aplicar una estrategia de intervención integral con enfoque de riesgo, lo que permitirá dirigir los recursos y las acciones de salud con una sólida base científica. Además los resultados han permitido elaborar nuevas hipótesis de investigación relacionadas con el tema.

### 1.5. *Valor teórico*

Contar por primera vez con información sobre la incidencia, los factores de riesgo y protectores de la sibilancia y su impacto a nivel poblacional, permitirá enriquecer los capítulos de la historia natural de la sibilancia y el asma en el contexto nacional e internacional.

Ha sido objeto de 22 publicaciones nacionales e internacionales, en las que queda incluida la emisión de una publicación seriada trimestral “Reporte informativo” que comenzó en el 2012 y continúa hasta la actualidad. Además ha dado lugar a 2 tesis de Maestría, 7 temas de terminación de la residencia de la especialidad de Higiene y Epidemiología y 2 de Inmunología. Los trabajos se han presentado en 36 eventos científicos nacionales e internacionales en los que se han expuesto 58 resultados. Tiene diseñada una página web anclada en la Universidad de Nottingham: <http://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cubaasthma/index.aspx>.

Los resultados formaron parte del contenido de documentos nacionales y del cuadro de salud del país, se han utilizado para enriquecer los temas de actualización de enfermedades respiratorias en pediatría en curso de post-grado y además han recibido reconocimientos y premios entre los que se destacan: Fórum de Ciencia y Técnica municipal 2012, 2013 y

2015 donde se obtuvo la categoría de relevante y el otorgamiento de un premio en metálico por la Sociedad Médica Británica para la continuidad del estudio en etapas posteriores de la vida de los niños del estudio durante el 2014. Además de dos certificado de reconocimiento a la labor científica por la Universidad de Nottingham, en los años 2011 y 2017.

#### **1.6. Valor social**

El reconocimiento de los factores de riesgo modificables en la esfera ambiental y del estilo de vida en la etapa de surgimiento de las enfermedades, conducirá a redireccionar la implementación de intervenciones efectivas que conduzcan a disminuir las infecciones agudas del tracto respiratorio bajo, al mismo tiempo que contribuirá a impedir el desarrollo o en su defecto el enlentecimiento del curso natural del asma, conllevando así a evadir la ansiedad, angustia, miedo y sensación inminente de muerte ante las exacerbaciones en cada paciente; evitar el sufrimiento que genera para los familiares y amigos la presencia del enfermo en crisis, al igual que impedir las complicaciones y la muerte. Favorecerá a reducir los costos tanto para la familia como para el SNS por la atención médica a estos pacientes.

## **CAPITULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## **CAPITULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### ***2.1.Sibilancia***

#### ***2.1.1. Aspectos generales***

La *sibilancia*, en la edad preescolar es expresión de múltiples enfermedades heterogéneas con variable curso y pronóstico (Stein et al., 2004). No es una enfermedad en sí, sino un signo característico de diferentes enfermedades, que expresa clínicamente una obstrucción de la vía aérea intratorácica.

En el niño pequeño una serie de peculiaridades anatómicas y fisiológicas predisponen a la enfermedad obstructiva:

1. Hiperplasia de las glándulas mucosas en los bronquios principales. Esto favorece el aumento de la producción intraluminal de mucus.
2. Vías respiratorias desproporcionadamente estrechas hasta los 5 años de edad. Producen una disminución de la conductancia respecto a la de los adultos, haciendo al niño más susceptible a las obstrucciones de las vías de pequeño calibre.
3. Disminución de la recuperación elástica-estática del pulmón joven. Predispone al cierre prematuro de la vía respiratoria durante la espiración y condiciona un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión.
4. La disminución del número de fibras musculares esqueléticas resistentes a la fatiga en el diafragma, deja a este músculo con escasa capacidad para una sobrecarga de trabajo.

De ahí la amplia variedad de entidades que comparten este signo, dentro de las de origen no infeccioso están: el asma (mayor repercusión clínica), inhalación de un cuerpo extraño, bronquiectasia, fibrosis quística, traqueobroncomalasia, enfisema, enfermedad de reflujo gastroesofágico, insuficiencia cardíaca, picaduras de insectos que provocan una reacción alérgica, medicamentos, tabaquismo, entre otras. Las de origen infeccioso están más representadas por: las IRA, dentro de las que se destacan las bronquiolitis y neumonía-bronconeumonía, y menos frecuente la bronquitis, laringotraqueobronquitis, aspergillosis broncopulmonar, entre otras (Kliegman et al., 2015).

En este trabajo se referencia solo a las de mayor frecuencia y repercusión clínica: las bronquiolitis, neumonía-bronconeumonía y el asma, el resto han sido consideradas dentro de los criterios de exclusión.

## **2.1.2. Enfermedades sibilantes en la infancia precoz**

### **2.1.2.1. Infecciones respiratorias agudas bajas**

Son aquellas que afectan el tracto respiratorio inferior, a partir de la epiglotis hacia abajo. Primeras causas de mortalidad a nivel mundial en el menor de cinco años de edad (OMS, 2014) y la tercera causa (4.25 millones de decesos) fundamentalmente en países de medianos y bajos recursos, constituyendo un serio problema de salud (WLF, 2010). Si bien las IRA altas son más frecuentes, las localizadas en las vías respiratorias bajas son más importantes, pues además de la mortalidad, predisponen a enfermedades crónicas obstructivas posteriores como el asma (Lodge et al., 2014; Chan et al., 2015) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Martínez, 2016), requieren tratamientos caros (Díez-Domingo et al., 2006) y son una de las más frecuentes causa de hospitalizaciones en lactantes, generando una importante carga económica y social a los servicios sanitarios y las familias (Ehlken et al., 2005).

La etiología viral representa aproximadamente el 80% (Midulla et al., 2010) de todas las causas pero puede complicarse con infección bacteriana (*Neumococo* y *el H. Influenzae*), frecuente en los países en vías de desarrollo, sobre todo aquellos niños menores de cinco años con factores de riesgo importantes como: la malnutrición, la contaminación intra y extradomiciliaria, tabaquismo pasivo, baja escolaridad y nivel socioeconómico y duración breve de la LM (WLF, 2010).

#### **2.1.2.1.1. Bronquiolitis**

Actualmente no existe consenso en la definición de bronquiolitis, sobre todo en el número de episodios y hasta que edad definirla, por lo que, en algunos casos se incluye hasta los cinco años. Sin embargo, cuanto mayor es la edad del niño, se incrementa la probabilidad de que las sibilancias recurrentes se deban al asma y no a la hiperreactividad bronquial

producida por el VSR (Stevens et al., 2000). Quizá por este motivo, la mayoría de los autores siguen los criterios de McConnochie, que considera la bronquiolitis como *“el primer episodio agudo de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de vías altas, que afecta a niños menores de dos años, aunque preferentemente se da en el primer año de la vida”* (McConnochie, 1983).

Es la enfermedad respiratoria epidémica más frecuente durante los dos primeros años de vida con máxima incidencia entre los tres y seis meses, con una distribución cosmopolita (Kliegman et al., 2015). Se estima que cada año se producen 33,8 millones de nuevos casos, de los cuales el 96% ocurre en países en vías de desarrollo (Nair et al., 2010) y es responsable de aproximadamente entre el 4% a 20% de las consultas médicas y el 2,6% de las atenciones de urgencias (Mansbach et al., 2008; Nair et al., 2010; Murray et al., 2014) y en las unidades de cuidados intensivos (Choi y Lee, 2012).

El principal agente etiológico es el VSR (Stockman et al., 2012), aunque otros virus pudieran estar implicados (Midulla et al., 2010). La fuente de infección viral es un niño o adulto con una infección respiratoria banal, asintomática o a través de fómites contaminados con el virus (Kliegman et al., 2015). Su tendencia estacional, hace que se presenten epidemias, especialmente durante el invierno y el comienzo de la primavera, aunque durante el resto del año pueden observarse casos esporádicos (Choi y Lee, 2012). Durante las epidemias aproximadamente un 50% de los lactantes se afectan, de los que cerca del 30% requerirán ingreso hospitalario (Boyce et al., 2000; Choi y Lee, 2012).

La mortalidad de los niños es baja, se estima una tasa de 2.9 en el Reino Unido y 5.9 en EUA por 100 000 niños menores de 12 meses (Fleming et al., 2005; Thompson et al., 2003). El impacto económico es considerable, estudios realizados en EUA y España estiman un coste anual entre 365 y 585 millones de dólares y de 3.618.000 EUR respectivamente (Stang y Brandenburg, 2001; Díez-Domingo et al., 2006). La gran repercusión de esta enfermedad se debe a que entre el 50% a 70% de los niños con bronquiolitis tendrán episodios de sibilancias recurrentes en los meses sucesivos (Valkonen et al., 2009) e incluso hay evidencias de la disminución de la función pulmonar

en etapas de la vida adulta y de su contribución en el desarrollo de enfermedades crónicas como el asma (Midulla et al., 2010; Lee et al., 2015; Chan et al., 2015)

#### ***2.1.2.1.2. Neumonía***

La neumonía, representa una de las primeras causas de atención médica a nivel mundial. Estadísticas disponibles indican que entre 30% y 60% de las consultas de niños enfermos son por esta causa y de 30% a 40% de ellos son hospitalizados constituyendo el principal motivo de ingreso. No obstante, la mayoría de los casos son manejados en el nivel de Atención Primaria de Salud (APS) y con frecuencia son parte del círculo vicioso de la malnutrición y los episodios repetidos de infección respiratoria durante la edad preescolar (File, 2000), además de ser factores de riesgo para el desarrollo posterior del asma (Chan et al., 2015).

Según la Organización Mundial de la Salud, se calculan alrededor de 156 millones de neumonías cada año en el mundo, de las cuales el 97% ocurre en los países en vías de desarrollo (Rudan et al., 2004). La incidencia mediana anual en países en desarrollo se estima aproximadamente en 0,29 episodios por niño y año (n/a) lo cual significa 150,7 millones de casos, de los cuales unos 11-20 millones (7% - 13%) son suficientemente graves para requerir hospitalización, mientras en los países desarrollados la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad entre los niños menores de cinco años es aproximadamente de 0,05 n/a (Rudan et al., 2008).

Se calcula que fallecen aproximadamente dos millones de niños por neumonía anualmente, de ellos el 90% ocurren en países de medianos y bajos recursos (Black et al., 2010). En Latinoamérica representa el 14% (alrededor de 50 mil decesos) de los fallecidos anuales en menores de cinco años, 10 veces más que igual indicador en países desarrollados (UNICEF, 2006).

### ***2.1.2.2. Enfermedad respiratoria crónica baja***

#### ***2.1.2.2.1. Asma***

En el mundo existen más de 300 millones asmáticos, aproximadamente el 5% en la población adulta y 10% en la pediátrica, y se pronostica un incremento en 100 millones de personas más para el 2025 a medida que la población mundial va occidentalizando su estilo de vida (OMS, 2014; Masoli et al., 2004; Robinson, 2011). Por su parte, las muertes por asma han aumentado cerca de un 20% en los últimos años, tendencia que continuará en los próximos 10 años si no se toman medidas urgentes. Al cierre del 2005 fallecieron 225 000 personas de las que más del 80% ocurrieron en países de ingresos medios y bajos (OMS, 2014) y se calcula además que son perdidos anualmente 15 millones de años de vida ajustado por discapacidad (GINA, 2012).

El asma infantil es una enfermedad inflamatoria heterogénea, con diferentes fenotipos y expresión clínica, por lo que se tiende a entenderla como un síndrome más que una entidad única, que dependen de la edad, sexo, antecedentes genéticos, estilos de vida y exposición ambiental, pero que siguen una vía común: cuadros recurrentes de obstrucción de la vía aérea (Bel, 2004). La mitad de los casos tiene su debut antes de los tres años de edad (Taussig et al., 2003; Lowe et al., 2005; Garden et al., 2016) pero su presencia a edades preescolares puede tener consecuencias en la expresión fenotípica y pronostica de la enfermedad en edades posteriores de la vida, por lo que diagnosticarla y tratarla de forma precoz y eficaz, contribuirá en gran medida a modular la historia natural de la enfermedad (Martínez, 2001; Phelan et al., 2002; GINA, 2015; Garden et al., 2016).

En el preescolar es definida operativamente según el III Consenso Internacional Pediátrico como la existencia de: “*sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes*” (Warner y Naspitz, 1998).

Desde el siglo pasado, varios factores justifican su declaración como importante problema de Salud Pública: su elevada magnitud, aumento de la morbi-mortalidad, distribución

universal, elevado gasto sanitario, principal causa de hospitalización pediátrica, y de ausentismo escolar por enfermedad crónica e importantes consecuencias negativas para la calidad de vida de niños y adolescentes que lo padecen y de sus familias y lo peor, aún no se cuenta con un tratamiento curativo (Masoli et al., 2004; Pawankar, 2011).

### ***2.1.3. Estudios epidemiológicos***

#### ***2.1.3.1. Estudios de prevalencia y tendencia temporal***

Hasta donde se conoce son escasos los estudios transversales realizados con el objetivo de identificar la magnitud y factores asociados a las sibilancias en el preescolar.

En Brasil, durante la pasada década se realizó un estudio cuyo objetivo fue investigar la prevalencia y los factores de riesgo de sufrir cuadros con sibilancias en la primera infancia. Se llevó a cabo una encuesta transversal en población general en un grupo de 1 132 niños de entre 6 y 59 meses. La prevalencia de sibilancia obtenida fue de 12,5% y se asoció a ingreso per cápita bajo, vivienda de calidad deficiente, bajo peso al nacer y la presencia de infección por helmintos intestinales. Casi todos los niños con sibilancias (93%) habían sido diagnosticados de asma (Benicio et al., 2004).

En la actualidad las estimaciones globales solo han podido ser obtenidas a través de estudios de prevalencia de asma en los que preguntas dirigidas a escolares para obtener el antecedente de “*sibilancia alguna vez en la vida*” han permitido tener una visión de su magnitud global en estas edades.

Es el ISAAC (ISAAC, 1998) el de mayor difusión y considerada la principal fuente de investigación mundial sobre prevalencia de la sibilancia y el asma, por tanto el de mayor importancia para la comunidad científica, hasta el punto que, la metodología se ha establecido como el estándar para los estudios epidemiológicos en sibilancia y asma infantil (Mallol et al., 2006). Según el ISAAC, la prevalencia presenta una elevada variabilidad. La sibilancia en los últimos 12 meses (asma actual) oscila entre 0.8% en Tibet (China) a 32.6% en Wellington (Nueva Zelandia) entre los 13 -14 años de edad y

desde 2.4% en Jodhpur (India) a 37.6% en Costa Rica en los 6–7 años de edad (Lai et al., 2009).

Recientemente, el EISL (basado en metodología ISAAC), estudio multicéntrico internacional de tipo transversal, diseñado para evaluar la prevalencia, severidad y otras características de las sibilancias en lactantes de América Latina y de la Península Ibérica, ha permitido conocer que la prevalencia de sibilancia en lactantes varía entre los países europeos implicados (34.4%) y latinoamericanos (47.3%), al igual que la severidad y otros datos explorados (Mallol et al., 2010).

Los estudios de tendencia temporal de la sibilancia en el preescolar son aún más escasos que los transversales. El único que se conoce se publicó en 2001, en el que consideraban que la investigación de los cambios en la prevalencia de los trastornos con sibilancias en niños preescolares podría aportar pistas importantes sobre los mecanismos subyacentes responsables del incremento en la prevalencia del asma en escolares. Incluyó a niños de menos de cinco años: 1650 en Abril de 1990 y 2600 en Abril de 1998. En el plazo de esos 8 años la prevalencia de sibilancias alguna vez en la vida había pasado del 16% al 29%; y la sibilancia del último año del 12% al 25%. Hay que destacar que estos datos son de Leicestershire, Reino Unido y quizás no deban ser extrapolables a otro medio, no obstante son resultados de gran interés (Kuehni et al., 2001).

### ***2.1.3.2. Estudios de incidencia***

Durante estos últimos 30 años aproximadamente 130 estudios de cohorte se han realizado con el objetivo de identificar los factores asociados del asma y describir la historia natural de la enfermedad, los cuales han permitido esclarecer el rol de las enfermedades sibilantes en la infancia y su repercusión en el futuro (Tischer et al., 2011; Vrijheid et al., 2012; Bousquet et al., 2013).

Por citar algunos ejemplos, en la década del 90' una cohorte americana (Margolis et al., 1992) realizada en población, estudió si las tasas de IRAB y de síntomas respiratorios crónicos diferían en función del estatus socioeconómico y los factores de riesgo que

explicaran diferencia en las tasas de la enfermedad y que pudieran ser intervenidos. El estudio concluyó que la prevalencia de sibilancias durante el primer año de la vida difería según el estado socioeconómico de la familia: síntomas en 39% en los lactantes del grupo socioeconómico más bajo, 24% en el del grupo intermedio, y 14% en el grupo de mejor nivel. Además tuvo influencia tanto en la incidencia de las IRAB como en la prevalencia de síntomas respiratorios persistentes, mayor en estos últimos. Factores modificables relacionados con el ambiente del hogar fueron identificados: exposición al humo del tabaco, hacinamiento, estrés, bajo peso al nacer y alimentación con biberón. Se concluye que los niños de estatus socioeconómico bajo son susceptibles de beneficiarse de las intervenciones dirigidas a reducir la exposición a los factores de riesgo para las enfermedades respiratorias.

El AMICS (Polk et al., 2004) en el que participaron varias ciudades españolas e inglesa, con el objetivo de conocer el comportamiento de determinados factores ambientales (alergenos domésticos e irritantes), antecedentes familiares, nutricionales, entre otros, sobre la aparición de bronquitis sibilante en los primeros cuatro años de vida, permitió identificar que la mayor incidencia acumulada sucedía durante los primeros años de la vida sufriendo un descenso hasta los cuatro años. La exposición al HAT durante el embarazo y la infancia tenían efectos clínicos respiratorios bien diferenciados en niños (Frígulsa et al., 2009).

El MAS reporta que 29% de los infantes a los tres años habían tenido sibilancia y correlacionó íntimamente la atopia y el asma, profundizado en el papel de la sensibilización precoz, no solo a neumoalergenos, sino también a alimentos. El MAS ha observado como los niños con sensibilización precoz (dos primeros años de vida) a alergenitos alimentarios, proteínas de leche de vaca y sobre todo huevo, presentaban a los cinco años entre tres y cuatro veces más sensibilización a neumoalergenos, asma y rinitis que los niños no sensibilizados a alimentos (marcha atópica) (Wahn, 2000; Illi et al., 2001)

Los datos epidemiológicos más relevantes en el niño pequeño proceden de la cohorte de Tucson (Arizona), EUA (Taussig, et al., 1989) y es considerada la de mayor valía

científica, siendo referencia indispensable. Se inició en 1980 y sigue vigente en la actualidad, 1246 recién nacidos sanos fueron enrolados y clasificados de acuerdo a su evolución en el tiempo. Sus principales aportes fueron: establecer en la etapa preescolar los fenotipos sibilantes y sus factores asociados (de los que se comentará más adelante) (Stein et al., 1997), caracterizar la función pulmonar en cada uno de ellos a través de la medición del flujo espiratorio máximo a capacidad residual que demostró la presencia de cambios en la misma (Martínez et al., 1995) y el establecimiento del índice predictivo de asma (Castro-Rodríguez et al., 2000; Guilbert et al, 2004) con el objetivo de predecir la evolución del asma entre los 6 a 13 años de edad y la toma de decisiones terapéuticas con el fin de evitar el deterioro de la función pulmonar y frenar el mayor riesgo de morbilidad y recaída de la enfermedad durante la niñez y la adolescencia.

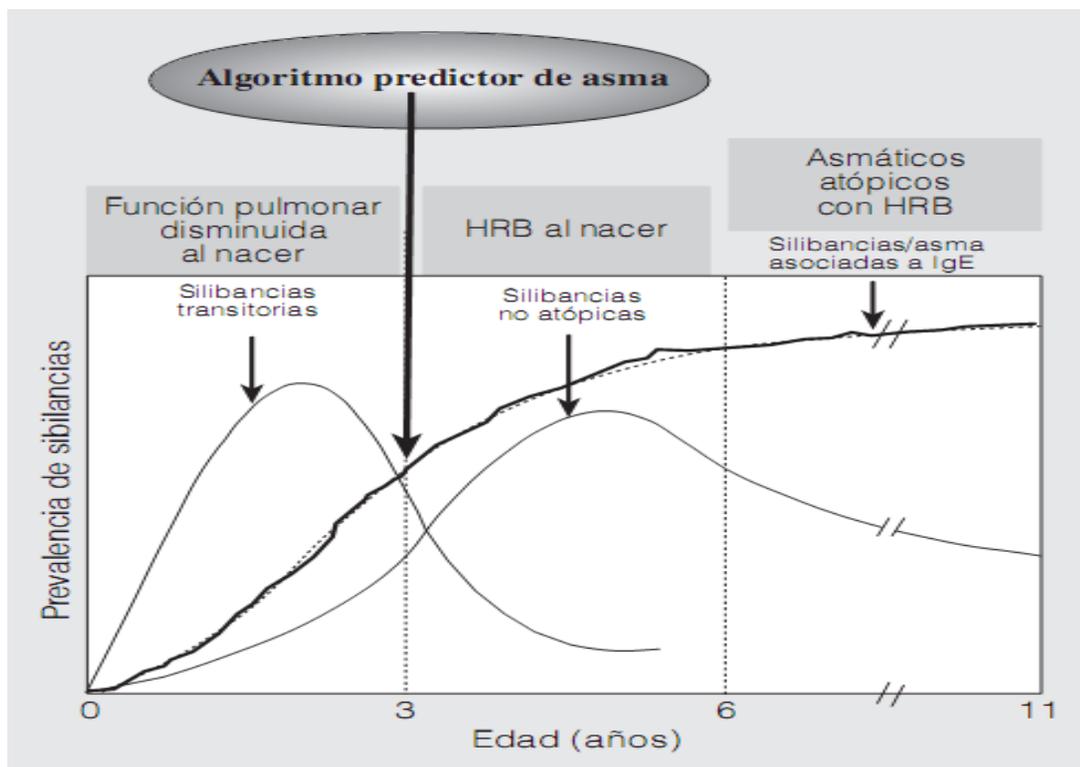
#### **2.1.4. Fenotipos de sibilancia**

El “*síndrome asmático*” está caracterizado por diferentes fenotipos asmáticos o sibilantes. Los fenotipos epidemiológicos son los más utilizados. El estudio de Tucson fue el pionero en este campo, identificó cuatro fenotipos de sibilancias, (Martínez et al., 1995; Stein et al., 1997) (Ver Figura 1):

- *No sibilantes*
- *Sibilancia precoz transitoria (20%)*: Lactantes con episodios de sibilancias recurrentes en los que el cuadro clínico se resuelve con la edad, hasta los tres años. Presentan vías aéreas congénitamente estrechas por lo que presentan sibilancias frente a infecciones virales, tienen antecedente de prematuridad, presencia de hermanos y asistencia a casa de cuidadoras o guarderías; exhiben función pulmonar afectada (alteración mecánica pulmonar).
- *Sibilancia persistente atópica (15%)*: Inicio de las sibilancias en el período de lactantes y persisten hasta los 11 años de edad; función pulmonar normal al nacer disminuyendo hacia los 6 a 11 años; hiperreactividad bronquial y signos de atopia. Se encuentra un posible daño inmunológico con inflamación de la vía aérea. Es el “*asma del lactante*”.

Representa una minoría de casos; sin embargo, constituye la forma más grave de la enfermedad, ya que el cuadro suele ser progresivo. Más de la mitad de casos de asma persistente comienzan antes de los tres años, y el 80% antes de los seis años de edad. Este tipo de asma en general se asocia con predisposición genética a padecer asma y/o alergias.

- *Sibilancia persistente no atópica*: Niños que en edad escolar tienen historia de cuadros de obstrucción bronquial secundarios a infecciones virales (particularmente por el VSR durante los 2-3 primeros años de vida y presencia de función pulmonar normal o ligeramente disminuida (alteración funcional de la regulación del tono motor de la vía aérea). No presentan signos de atopia. Estas características disminuyen con la edad.



Fuente: Torax 1997;52:945-952

**Figura 1. Fenotipos epidemiológicos de sibilancia o asma en el niño. Hiperreactividad bronquial; Ig E: Inmunoglobulina E.**

A partir de este estudio se han desarrollado fenotipos utilizando diferentes métodos estadísticos y comparándose entre ellas (Henderson et al., 2008; Savenije et al., 2011; Fitzpatrick et al., 2011; Cano-Garcinuño et al., 2014; Lodge et al., 2014; Garden et al., 2016), pero no han podido definir con certeza qué niños sibilantes serán asmáticos, quiénes evolucionarán a una forma leve, moderada o severa o quiénes responderán

adecuadamente a un determinado fármaco o terapia (Mallol et al, 2005; Cooper et al., 2009).

La cohorte PIAMA (Brunekreeff et al., 2002) por ejemplo, define cinco fenotipos (nunca/infrecuentes, tempranas transitorias, de inicio intermedio, de inicio tardío, y persistentes) que son muy similares a los hallazgos de la cohorte ALSPAC (Savenije et al., 2011). Actualmente Garden y col. utilizando el novedoso métodos de análisis de transición latente identifica cuatro nuevos fenotipos entre 1,5 y 5 años de edad (no atópicos/pocos síntomas, atópicos/pocos síntomas, asma no atópico y síntomas de rinitis, y asma atópica y síntomas). Su principal aporte es la creación de patrones significativos que permiten abordar la pregunta de cómo las manifestaciones de asma y enfermedades respiratorias relacionadas (rinitis, tos y estornudo), utilización de los servicios de salud, tratamiento, función pulmonar, HRB, óxido nítrico inhalado y la atopia en la infancia cambian con el tiempo, a partir de la reducción de un gran número de observaciones repetidas provenientes de una cohorte (Garden et al., 2016).

El fenotipo de sibilancias transitorias en Tucson, PIAMA y ALSPAC y el fenotipo no atópico y pocos síntomas identificado por Garden y col. coinciden en tener un mejor pronóstico respecto a los fenotipos de inicio intermedio, tardío y persistente los cuales muestran fuerte asociación con el diagnóstico médico de asma a la edad de 8 a 14 años (Wenzel, 2006; Granell et al., 2016) y pudieran corresponder con una buena parte del fenotipo de asma atópica de Garden (Garden et al., 2016). El fenotipo persistente se asoció con asma en el adulto, atopia, baja función pulmonar y la hiperreactividad bronquial (Martínez et al., 1995; Brunekreeff et al., 2002; Henderson et al., 2008; Savenije et al., 2011) y por tanto es el de mayor implicación en la clínica.

### ***2.1.5. Estudios sobre sibilancia desarrollados en Cuba***

La magnitud y factores asociados a la sibilancia a nivel poblacional en el preescolar se desconocen, los escasos datos con los que se cuentan fueron obtenidos de estudios en poblaciones especiales (enfermos y hospitalizados) y han adolecido de tamaños

muestrales lo suficientemente representativas para el país pero de igual forma, son datos valiosos (Robaina y Campillo, 2003; Valcárcel et al., 2008; Rodríguez et al., 2014).

Valcárcel y col., luego de la reevaluación pasados 10 años de 34 niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico Docente “William Soler” con el diagnóstico de bronquiolitis y clasificados con sibilancia recurrente, encuentra 35,3% de sibilantes transitorios y 64,7% persistentes y estos últimos más relacionados con las enfermedades atópicas familiares y tabaquismo (Valcárcel et al., 2008). Robaina y Campillo declaran que, durante el 2003 la neumonía y la bronquiolitis representan un 44,4% y 17,5% de ingresos respectivamente en menores de 5 años (Robaina y Campillo, 2003). Según varios trabajos los principales riesgos son: la prematuridad, bajo peso al nacer, madre adolescente, escaso tiempo de lactancia materna, tabaquismo, malas condiciones higiénico sanitaria y la atopía. (Valcárcel et al., 2008; Álvarez Carmenate et al., 2010; Savón Valdés et al., 2012).

Respecto a la microbiología, el VSR es identificado como agente etiológico en el 60% (primeras semanas del año) y 46% (a partir del mes de junio), en los casos de IRA, especialmente en La Habana, vinculado con casos de bronquiolitis en niños pequeños hospitalizados (Razón BH, 1998). Recientemente, la introducción de técnicas de diagnóstico altamente sensibles como la reacción en cadena de la polimerasa, brindó la posibilidad de conocer luego de estudiar 40 cepas de VSR aisladas durante 5 epidemias de bronquiolitis (1995-2000), 5 genotipos (subtipo A y B) y su relación con el síndrome de muerte súbita infantil; aislamiento de 14 virus respiratorios simultáneos en pacientes con IRA y se detecta por primera vez el *Rinovirus* y el *Metapneumovirus humano* (MPVh) como agentes causales de bronquiolitis leves, moderadas y severas en 11% de niños menores de un año del total de los casos estudiados (100 casos). Las infecciones mixtas en pacientes con bronquiolitis (12%) fue otro resultado (Savón et al., 2012). En el 2014, la circulación viral de *Rinovirus*, *Parainfluenza* e *Influenza* fueron los agentes más frecuentes en los casos de IRA del país (IPK, 2014).

El asma, ha sido la entidad más estudiada, siendo considerada una afección frecuente.

Información fidedigna se tiene a partir del 1970 en San Antonio de los Baños, municipio

de la actual provincia de Artemisa. La prevalencia registrada fue 9,7% (10,4% en área urbana y 5,8% en rural) (Rodríguez de la Vega et al., 1975). En 1981 la prevalencia nacional fue 8,2%, sin diferencia entre sexos; el 11,5% entre 5 a 9 años y 8,8% de 10 a 14 años; 68% debutó antes de los 5 años y 85% antes de los 15 años. (Rodríguez de la Vega et al., 1983). En junio del 2000, Cuba aplicó la metodología ISAAC en los municipios de Marianao y Playa, La Habana. La prevalencia del asma estimada ubicó a Cuba en el nivel superior del ranking mundial (Lai et al., 2009). Así, en el grupo de 13 y 14 años de edad un 17,7% refirieron sibilancias en los últimos 12 meses y un 30% afirmaron haber tenido sibilancia alguna vez (Fabre et al., 2005). En el grupo de 6-7 años refirieron sibilancias en los últimos 12 meses 31,2% y sibilancia alguna vez 52,4% (Venero et al., 2009).

Entre los años 2002-2004 se realiza la encuesta nacional de asma y enfermedades alérgicas, con representación de áreas geográficas urbano y rural y aplicando la metodología ISAAC. La prevalencia nacional fue de 13% y el antecedente de sibilancia alguna vez en la vida de 25%. No se encontró diferencia entre sexos ni áreas geográficas. La genética, vivir cerca de avenidas de alto tráfico, el tabaquismo, entre otros, fueron los principales factores de riesgo identificados (Varona Pérez et al., 2014)

### ***2.1.6. Factores asociados al desarrollo de sibilancia en la infancia.***

#### ***2.1.6.1. Edad y Sexo.***

En la infancia, los varones presentan mayor frecuencia de sibilancias, y asma diagnosticada, mayor severidad, y una mayor utilización de los servicios de atención primaria de salud para el tratamiento que las hembras (Bjerg et al., 2010). Las explicaciones se fundamentan en: diferencias en la estructura, el tono de la vía respiratoria (McKay, 2000) y la tasa de crecimiento (Hoo et al., 2002) entre ambos sexos. Investigadores suecos, observaron que podría haber un componente hereditario asociado al sexo que afectaría a la susceptibilidad a presentar sibilancias de forma temprana. El patrón de herencia estaría relacionado con genes ligados al cromosoma X, lo que hace más susceptibles a los varones (Melén et al., 2004). La cohorte COAST, indica la existencia

de diferentes patrones de respuesta inmune entre los sexos asociados con las enfermedades sibilantes. En niños con sibilancia recurrente durante los primeros tres años de vida, los varones tuvieron incrementos de los niveles de interferón  $\gamma$ , interleucina (IL) 5 y 13 respecto a las hembras e igualmente los varones presentaron tasa elevada de sensibilización alérgica, de IgE total y de conteo total de eosinófilos en sangre periférica (Uekert et al., 2006).

#### **2.1.6.2. Infecciones virales respiratorias**

En el trópico los virus tienen la peculiaridad de circular durante todo el año, hecho que en Cuba ha sido demostrado (IPK, 2014). Aproximadamente el 98% de los lactantes infectan por los virus durante esta etapa de la vida y normalmente escapan con una IRAA, desarrollando una IRAB solo el 22% (Bouzas et al., 2012; Miller et al., 2013; Pacheco-Gonzalez et al., 2016), con un porcentaje de hospitalización similar entre el VSR y el RV (55% vs. 52,7%) (Piotrowska et al., 2009) al igual que su asociación con el desarrollo del asma en etapas posteriores de la vida (Holt, 2015) aunque la infección por RV se reconoce como la de mayor riesgo. Otros virus aunque presentes son menos prevalentes: virus de *Parainfluenza* 1-2-3, *Influenza* A-B, *Adenovirus*, *Enterovirus*, *Coronavirus* (Nair et al., 2010), *Metapneumovirus* y *Bocavirus* humano (Allander et al., 2007; Bønnelykke et al., 2015).

Resultados del más reciente meta-análisis en el que fueron incluidos estudios de casos y controles desde 1990 a 2014 para valorar la contribución causal de los virus en el origen de las IRAB (o neumonía clínica), se encuentra que el VSR es el principal factor de riesgo identificado y al que se le atribuye el 90% del origen en niños expuestos (OR 9.79; FAE 90%), siguiéndole en frecuencia el virus de *Influenza* (OR 5.10; FAE 80%), *Parainfluenza* (OR 3.37; FAE 70%), *Metapneumovirus humano* (OR 3.76; FAE 73%), y el menos evidente el *Rinovirus* (OR 1.43; FAE 30%) (Shi et al., 2015).

Bønnelykke y colaboradores durante el seguimiento prospectivo desde el nacimiento de niños de Copenhague (COPSAC), con vistas a estudiar los factores de riesgo de asma

desde la infancia, identifican 9 virus y 3 bacterias patógenas de la secreción bronquial durante los episodios respiratorios en niños de tres años, con el fin de determinar su impacto a la edad de siete años. Concluyen que el número de episodios respiratorios en los primeros años de vida, y no particularmente la exacerbación por virus, se asociaba con el desarrollo posterior de asma. Sugieren que la investigación futura debería centrarse en disminuir la susceptibilidad y exagerada respuesta a las infecciones del tracto respiratorio en general, más que en el agente desencadenante específico (Bønnelykke et al., 2015).

Hasta la fecha, lo difícil de definir es si los virus causan por sí mismos una respuesta que favorece las sibilancias, o simplemente revelan una predisposición genética para esta condición, o incluso ambas cosas a la vez. Varias hipótesis han sido emitidas para explicar esta relación. La primera sugiere que la infección viral afecta el desarrollo de la respuesta inmune o interfiere con el desarrollo pulmonar y con la regulación del tono del tracto respiratorio. En esta línea, los virus serían agentes causales en el inicio del asma. La segunda, plantea que los virus pudieran causar obstrucción del tracto respiratorio en individuos con desordenes primarios de la vía aérea de tipo funcional o estructural, o una susceptibilidad a inmunorespuesta que predispone a la obstrucción. La propuesta final según Martínez es que la respuesta a diferentes virus dependen de la historia genética, la exposición a otros factores ambientales y al grado de madurez del sistema respiratorio e inmunológico (Martínez, 2009).

En resumen, todos estos hallazgos concluyen que la prevención de la infección viral podría tener un gran impacto en la morbilidad asociada a esta enfermedad respiratoria crónica, con lo que se necesitarán encaminar los nuevos estudios a: la prevención mediante el uso de vacunación, empleo de antimicrobianos o de manera indirecta mejorando la respuesta inmune en los individuos de alto riesgo.

#### **2.1.6.3. Edad de la madre**

A nivel mundial, el embarazo en la adolescencia continúa siendo un impedimento para mejorar la condición educativa, económica y social de la mujer. Trae consigo bajos

ingresos; problema para la familia y la sociedad - tener un hijo indeseado, a veces maltratado o cederlo en adopción, abandonar la escuela, aceptar un matrimonio forzado-; y la presencia de riesgos biológicos, determinados por la inmadurez de las estructuras pélvicas y del sistema reproductor en general. La inexperiencia en el cuidado de los hijos, la adopción de modelos parenterales inadecuados y la existencia de disfunción familiar se asocian con alteraciones tanto maternas como perinatales (OMS, 2009; Gómez C, 2013), y en el desarrollo de enfermedades en el futuro infante (Paloma et al., 2015; Haerskjold et al., 2016).

#### ***2.1.6.4. Lactancia materna y dieta materna***

Amamantar es muy recomendado por sus muchos beneficios. Múltiples componentes de la leche materna están estrechamente relacionados con la inmunidad lo que justifica su reconocido rol como factor protector en el desarrollo de las IRAB (Kramer et al., 2012; Victora et al., 2016). No tanto así en el desarrollo de asma y las enfermedades alérgicas donde las evidencias son controversiales (Brew et al., 2011; Jelding-Dannemand et al., 2015).

La dieta materna es otro tema ampliamente discutido. Varios trabajos aseguran que tanto por defecto (Beckhaus et al., 2015) o exceso (Zugna et al., 2015) el estado nutricional de las madres se asocia con los fenotipos de sibilancia en el niño y por tanto, es esta etapa del ciclo de la vida en extremo importante para el posterior crecimiento fetal y normal funcionamiento de órganos y sistemas, dentro de ellos el pulmón (Rogozinska et al., 2016). El papel de los alimentos en el desarrollo del asma es tema no bien conocido por lo que es objeto de actuales y futuras investigaciones. Un artículo de revisión sobre la dieta materna y la lactancia en niños con asma y alergia concluye que la restricción de alimentos alergénicos (leche de vaca, huevos, maní, pescado y soya) durante el embarazo pueden no prevenir la alergia, efecto contrario pudiera ser si se restringen durante la lactancia; los lípidos de la dieta tienen numerosos y complejos efectos pro-inflamatorios e inmunológicos; y que los antioxidantes aportado por los alimentos probablemente

tengan un efecto inmunomodulador antioxidante o no antioxidante. Promover la investigación para determinar si la intervención dietética puede reducir el riesgo de asma es necesario. (Revelas y Katasos, 2012).

#### ***2.1.6.5. Factores socioeconómicos***

Se ha descrito una relación inversamente proporcional entre el nivel socioeconómico de la familia y el riesgo de sibilancia y síntomas de asma (Stewart et al., 2001; Costa et al., 2013; Kozyrskyj et al., 2010), aún en países con seguro médico universal (Galobardes et al., 2015). El poco uso de medicación profiláctica, altas tasas de hospitalización y factores relacionados con la “hipótesis de la higiene” (Schaub et al., 2006; Perzanowski et al., 2006) han sido observados en poblaciones con bajo nivel socioeconómico. En el desarrollo del asma las evidencias sobre la relación con el nivel socioeconómico son menos fuertes, de hecho son contradictorios. Dos estudios de cohortes longitudinales de nacimientos realizadas en países desarrollados (Nueva Zelanda y California, EUA) no encontraron asociación (Hancox et al., 2004; Shankardass et al., 2007). Contrariamente, la cohorte de Australia, al analizar el impacto de las posibles trayectorias de los cambios en los niveles socio-económicos familiares en niños asmáticos de 6 a 14 años de edad, concluye que la exposición crónica a un ambiente de bajos ingresos desde el nacimiento se asocia al desarrollo de la sibilancia persistente, mientras que el efecto protector fue para las familias que fueron saliendo del estado de pobreza (Kozyrskyj et al., 2010).

#### ***2.1.6.6. Contaminación ambiental y humo ambiental de tabaco (HAT)***

El desarrollo del sistema respiratorio y la maduración comienza en la vida embrionaria y continúa tras el nacimiento hasta la adolescencia (Bousquet, 2013). Los contaminantes del aire, pueden interferir con el programa de desarrollo durante cualquiera de las fases del crecimiento y esto puede resultar en la función pulmonar alterada y/o aumento del riesgo de enfermedad más tarde en la vida (Patelarou et al., 2015; Khreis et al., 2016). La contaminación ambiental ha sido considerada inductora de la sibilancia temprana, la sensibilización alérgica y del asma alérgica.

La Organización Mundial de la Salud estima que cada año la contaminación del aire interior es responsable de la muerte de 4,3 millones de personas, incluyendo niños pequeños que son particularmente susceptibles por estar en formación su sistema respiratorio e inmadurez de sus sistemas inmunológicos (WHO, 2013). Durante el 2015, se evalúa la exposición a contaminantes interiores y su impacto en la sibilancia y el asma en preescolares de países desarrollados. Se reportan efectos contradictorios entre los factores evaluados y se sugieren estudios adicionales de causalidad y evaluación de intervenciones para prevenir la aparición de la enfermedad (Patelarou et al., 2015).

La contaminación ambiental externa originada por las partículas derivadas de la combustión de motores diésel, facilitan el acceso de las moléculas alergénicas a las vías respiratorias y su permanencia en el aire (Bowatte et al., 2015). El más reciente meta-análisis revela que esta asociación es real, y propone se estandaricen los métodos de estudio para obtener mejores resultados en el futuro (Khreis H et al., 2016).

Recientemente es seguido y estudiado por múltiples investigadores un fenómeno meteorológico capaz de provocar importante deterioro de la calidad del aire (Karanasiou et al., 2012, Rodríguez-Cotto et al, 2013). Son las tormentas de polvo desértico, principalmente de África (Sahara) y Asia, las que anualmente y de forma creciente lanzan a la atmosfera más de tres mil millones de toneladas métricas de polvo cargadas de partículas respirables, microorganismos, alergenos, metales pesados, entre otros componentes, capaces de viajar a través de océanos y continentes (Griffin, 2007). El informe técnico del Centro Europeo para el estudio de contaminación y mitigación del cambio climático, concluye luego de hacer una revisión de la literatura publicada hasta la fecha, que aunque escasos, existe cierta evidencia de los riesgos a la salud de las partículas respirables  $PM_{2,5-10}$  durante los eventos de polvo del Sahara (Karanasiou et al., 2012). Se identificó el aumento de la citosina IL6 e IL8 en células pulmonares en individuos asmáticos durante los períodos de tormenta (Rodríguez-Cotto et al, 2013).

La asociación existente entre el tabaquismo, la sibilancia y el asma es aceptada por todos. Estudios epidemiológicos y epigenéticos confirman la evidencia de los niveles bajos de

función pulmonar (Burke et al., 2012; Silvestri et al., 2014; Kabesch, 2016). Dos recientes meta-análisis, el primero realizado en 79 estudios prospectivos, con el fin de proveer estimaciones del efecto en el tiempo del tabaquismo de padres y familiares en el riesgo de sibilancia y asma, declara un 30% a 70% de riesgo incrementado de la incidencia de sibilancia y un 21% a 85% en la incidencia del asma (Burke et al., 2012). El segundo meta-análisis realizado en 46 estudios, con el fin de identificar el efecto de la exposición del tabaquismo materno y familiares en la inducción de sibilancia recurrente y asma en niños de seis meses, menores de seis años y de seis o más años, concluyen que, la exposición prenatal del humo ambiental de tabaco fundamentalmente materno es importante en la inducción de los episodios, particularmente en los primeros años de la vida (Silvestri et al., 2014).

#### ***2.1.6.7. Factores genéticos y epigenéticos***

Muchos estudios han identificado la heredabilidad del asma, en el que se implican gran número de genes (polimorfismo), estudios en gemelos (heredabilidad 60% y 70%) así lo demuestran (Duffy et al., 1990), al igual que genes relacionados con sus diferentes fenotipos (Kabesch, 2016).

La interacción genoma-ambiente (carácter multifactorial) a través del estudio del epigenoma ha sido un campo de investigaciones reciente (Kabesch, 2016). Interrelación entre altas exposiciones maternas de hidrocarburos aromáticos policíclicos relacionados con el tráfico con metilación de los islotes CpG de acyl-CoA sintetasa de cadena larga de la familia 3; interacciones entre variantes genéticas y tabaquismo pasivo y activo; gen CD14 y las exposiciones en granjas y endotoxinas (Kabesch, 2016), gen  $\beta 2$  – del receptor adrenérgico y la obesidad (Barr et al., 2001), gen de la IL – 4 y la infección con *H. pylori* (Pessi et al., 2005) y gen factor de necrosis tumoral y ozono (Li et al., 2006), son algunos ejemplos.

#### **2.1.6.8. Alergenos**

Los alergenos -glicoproteínas o proteínas capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos en individuos susceptibles de desarrollar enfermedad alérgica- pueden provocar la sensibilización en el individuo por vía inhalatoria (aeroalergenos), la más importante, por ingestión (alergenos de alimentos) o por inyección (alergenos por picaduras de insectos). La capacidad alérgica (inmunogenicidad y reactividad) depende del propio alergeno (ácaros, polen, hongos, caspa de mascotas, etc.), de la dosis, del tiempo de exposición, de la edad del niño y probablemente de su genética (Fretzayas et al., 2013). Varios estudios recogidos en un meta-análisis reportan la relación entre la exposición de fuentes perennes o estacionales de alergenos y el incremento de la sibilancia, el asma y las enfermedades alérgicas (Mendell et al., 2011). No obstante, al igual que ocurre con otros posibles factores de riesgo, los alergenos son causa de discusión (Fretzayas et al., 2013).

El impacto de las medidas de control ambiental en la actualidad es otro tema de debate. El más reciente meta-análisis reporta que las intervenciones que implican varios alergenos ambientales disminuyen el riesgo de asma en niños en un 27%, mientras que la intervención sobre un simple alergeno ambiental no tiene efecto (van Schayck et al., 2007).

#### **2.1.6.9. Atopía y enfermedades alérgicas**

Diversos estudios han identificado la atopía como predictor de síntomas de asma en niños (Lodge et al., 2011; Stoltz et al., 2013; Yun et al., 2013). Lodge y colaboradores informan recientemente 6 veces más riesgo de sibilancias a la edad de 12 años en los niños que resultaron positivos a sensibilización a ácaros del polvo de casa a la edad de 2 años (Lodge et al., 2011). Una relación similar se informó desde el estudio ISAAC fase II, sin embargo, apareció que la asociación entre la atopía y el asma para los países ricos era 2 veces mayor que para los países no ricos (Weinmayr et al., 2007). Pearce y cols., estimaron en base a la evidencia disponible, que la proporción de casos de asma atribuibles a la atopía

(definido como positividad a la prueba cutánea) en niños es de aproximadamente 38%, con parecido riesgo atribuible en adultos (Pearce et al., 1999).

El eccema es una de las primeras manifestaciones alérgicas, que puede concomitar con la alergia a alimentos, le sigue la rinitis y el asma, lo que se conoce como “marcha alérgica” (Bantz et al., 2014). Resultado de un meta-análisis, en el que combinaron datos de estudios de cohortes desde el nacimiento, se encontró que los niños con eccema en los primeros cuatro años de la vida tienen 36% más riesgo de desarrollar asma en la adolescencia. (van der Hulst et al., 2007). La rinitis, de causa infecciosa o alérgica, también se demostró estar relacionada con sibilancia y asma (Shaaban et al., 2008; Rochat et al., 2010).

#### **2.1.6.10. Antibióticos**

Los antibióticos son uno de los medicamentos más comunes proporcionados a niños (Chai et al. 2012), y su injustificada sobreutilización parece ser universal (Hicks et al. 2013). Adicionalmente a los efectos adversos tradicionalmente relacionados con su uso y a la resistencia bacteriana, existe una asociación entre el uso de antibióticos en niños, los cambios en la microbiota intestinal y respiratoria especialmente en la infancia temprana (crítica en los primeros 3-6 meses de vida), y la presencia de enfermedades crónicas en adultos tales como asma, diabetes y obesidad (Biedermann y Rogler 2015; Ho et al., 2017).

Las alteraciones ocasionadas en la microbiota (disbiosis) del intestino y de las vías respiratorias a saber son varias (Petersen et al., 2014):

1. La pérdida de un taxón relevante: son claves en mantener un balance en la microbiota, y su impacto se asocia al desarrollo del sistema inmune.
2. La pérdida de diversidad y sus consecuencias asociadas: “hipótesis de la higiene”.
3. El crecimiento (blooming) de patógenos: los nichos vacíos pueden ser llenados por patógenos, y una recuperación lenta o parcial de la microbiota puede ser asociada con cambios en la composición de la misma luego de la recuperación, que derivan a su vez en cambios en su capacidad funcional.

Tanto las vías respiratorias como el intestino tienen un origen embrionario común y por tanto no es sorprendente se sucedan alteraciones en uno u otro sitio ante la presencia de una disbiosis, ejemplo por el uso de antibióticos, aunque hasta el momento los mecanismos por los cuales ambos sistemas se interconectan no son conocidos (Budden et al., 2017).

Nobel y cols. desarrollan un modelo murino, que recapitula el uso de antibióticos a dosis terapéuticas en la población joven, demostrando que la exposición temprana a macrólidos y beta-lactámicos causa cambios progresivos en la composición, diversidad y funcionalidad de la microbiota gastrointestinal de manera dependiente del tipo y número de cursos de antibióticos administrados (Nobel et al. 2015).

Otra visión del problema es el consumo de antibióticos durante el embarazo y su impacto a la salud del futuro niño, donde la disbiosis es la posible explicación. En fechas recientes varios estudios han identificado la microbiota de la placenta, líquido amniótico, sangre del cordón umbilical y el meconio, lugares que hasta hace poco tiempo eran considerados estériles, los que pueden sufrir serios disturbios luego del consumo de los antibióticos (Gosalbes et al., 2013). Igualmente la microbiota de la vagina se ha considerado beneficiosa para el bebé durante el parto ya que la instauración de la microbiota del recién nacido se ha visto más equilibrada cuando el parto ocurre por vía vaginal que por cesárea (Ledger y Blaser, 2015).

Estudios epidemiológicos (Sun et al., 2015; Subbarao et al., 2015), revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes identifican una asociación entre el consumo de antibiótico prenatal, postnatal y la sibilancia y el asma, pero la elevada heterogeneidad encontrada sugiere la necesidad de continuar profundizando en el tema (Popovic et al., 2015; Zhu et al., 2016; Castro-Rodríguez et al., 2016).

#### **2.1.6.11. Paracetamol**

La exposición al paracetamol o acetaminofén, fármaco más utilizado para la fiebre y dolor en la infancia, junto con el ibuprofeno, (Rodríguez et al., 2006; Perdikidis, 2013) se ha

relacionado con el desarrollo del asma (Eyers et al., 2011). En la última década se ha publicado un considerable número de estudios epidemiológicos observacionales (Amberbir et al., 2011), revisiones (Farquhar et al., 2010), meta-análisis (Etminan et al., 2009; Eyers et al., 2011) y comentarios relacionando el consumo de paracetamol durante el embarazo (Eyers et al., 2011), la infancia (Beasley et al., 2011; Wickens et al., 2011) y la edad adulta (Barr et al., 2004) y otros temas relacionados con: la frecuencia y la gravedad de la sibilancia y el asma, los mecanismos patogénicos plausibles, la relación causal y las potenciales fuentes de sesgos. La más reciente revisión sistemática y meta-análisis concluye que aún no está claro su relación puesto que la mayoría de los trabajos no tienen en cuenta las infecciones del tracto respiratorio como variable de confusión y por tanto, la exposición durante la infancia parece estar moderadamente confundidos por este factor. (Cheelo et al., 2015)

#### **2.1.6.12. Factores psicológicos**

Revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios epidemiológicos recientes confirman la relación entre los factores de origen psicológico en la patogénesis y control de la sibilancia y el asma (Yamamoto, Nagano, 2015; Van de Loo et al., 2016; Castro-Rodríguez, 2016). Aunque se ha intentado identificar mecanismos fisiológicos que expliquen esta relación, los resultados permanecen aún sin aclarar (Vink et al., 2013).

#### **2.1.6.13. Otras infecciones “Hipótesis de la higiene”**

La hipótesis higienista se basa en la teoría de que la expresión de las subclases de linfocitos T cooperadores (Th1 y Th2), se encuentra influenciada fuertemente por factores ambientales, particularmente por algunos tipos de infecciones sistémicas. Los asmáticos tienen un desequilibrio entre los dos subtipos de linfocitos Th, predominando el subtipo Th2, lo que se ha relacionado estrechamente con el desarrollo de enfermedades alérgicas y asma. De ahí la propuesta de que las infecciones en etapas tempranas de la vida (predominio de la subclase de Th1) pueden prevenir el desarrollo de estas enfermedades. Estudios en modelos animales y epidemiológicos apoyan esta teoría (Bodner et al., 2000).

Von Mutius y col., analizan el polvo recogido de granjas donde vivían niños, y mostraron niveles marcadamente altos de endotoxina en comparación con las casas de niños que vivían en la misma área rural, pero no en granjas. Los primeros niños tenían mayor protección contra el asma lo que se relacionó a la asociación temprana con la diversidad microbiológica y mayor si era en la etapa prenatal (Von Mutius et al., 2000).

Estudios de casos y controles y transversales han relacionado determinados agentes infecciosos con la etiología del asma, por ejemplo, *H. pylori* (Amberbir et al., 2014), *T. gondii* (Mendonc et al., 2012,), geo-helminthos (Figueiredo et al., 2010), inmunógenos vacunales (Thomson et al., 2010), entre otros. Aunque no todos los resultados son consistentes (Linneberg et al., 2003) un grupo importante de trabajos refieren el rol de protección, lo cual no significa que durante los primeros años de la vida las infecciones víricas sean un factor de riesgo para la sibilancia y otros no signifiquen nada (García-Marcos et al., 2010; Lynch et al., 2014).

#### ***2.1.6.14. Número de hermanos/asistencia a círculos infantiles o cuidadoras.***

Las infecciones víricas del árbol respiratorio son frecuentes en el niño pequeño, dado que, la convivencia con otros niños puede facilitar la transmisión (Ball et al., 2000; García-Marcos et al., 2010). Según la cohorte de Tucson, la exposición a hermanos mayores u otros niños en las guarderías aumenta la probabilidad de bronquitis sibilante en los primeros 2 años de vida con un RR de 1,4 (1,1-1,8), sin embargo este mismo hecho reduce el riesgo de asma entre los 6 y los 13 años de edad (Ball et al., 2000). Pese a estos resultados el conocimiento sobre el efecto protector de la infección temprana para el desarrollo del asma es aún inconsistente (Caudri et al., 2009).

## **CAPITULO III. MATERIALES Y MÉTODO**

## **CAPITULO III. MATERIALES Y MÉTODOS**

### ***3.1. Diseño del estudio***

Estudio epidemiológico observacional de cohorte ambispectiva. Realizado en la provincia de La Habana, durante los años 2008-2013.

### ***3.2. Características geográficas, socio-económicas y climatológicas de la localidad de La Habana.***

Provincia capital de Cuba, situada en la región occidental del país, entre 22°58', 23°10' de latitud norte y los 82°30', 82°06' de longitud oeste, con extensión de 726,75 Km<sup>2</sup> y densidad poblacional de 2.932,3 habitantes por km<sup>2</sup>, en ella reside el 17% de la población infantil (0 a 18 años) del país. La principal fuente económica es el turismo, seguida de la industria, incluyendo el principal puerto marítimo del territorio nacional. El área es predominantemente urbana aunque existen zonas semirurales. (Oficina Nacional de Estadísticas e Información, 2012) El clima es de tipo tropical, estacionalmente húmedo, con influencia marítima y rasgos de semicontinentalidad, con temperaturas cálidas durante todo el año que oscilan entre 21 - 29°C, y una humedad relativa alta por encima de 70%. Están definidas dos estaciones, lluvia (verano, Mayo - Octubre) y seca (invierno, Noviembre - Abril). Alta probabilidad de huracanes desde el 1ro de junio al 30 de noviembre y presencia de polvo desértico del Sahara entre los meses de Marzo a Octubre con sus máximas de concentración entre los meses de Junio a Agosto (<http://www.insmet.cu>).

### ***3.3. Universo y muestra***

#### ***3.3.1. Universo***

Lo constituyeron los 20 206 nacimientos del año 2009 de la provincia La Habana, registrados en los libros de nacimientos de las áreas de salud.

#### ***3.3.2. Muestra***

Se estableció como principal parámetro a estimar la prevalencia de sibilancia recurrente, con estimación esperada 22,6% en base a estudio poblacional previo realizado en Brasil, con población similar a La Habana (Chong Neto et al., 2007), un nivel de confianza de

95,0%, efecto de diseño 1,5, error máximo admisible absoluto de 2,26%. Se fijó una tasa de no respuesta de 10% (negativas a participar en el estudio y pérdidas de seguimiento) y una potencia de 80%. Finalmente el tamaño de muestra obtenido fue de 2195 sujetos utilizando la aplicación Epidat 3.1. (Junta de Galicia/OPS, 2006).

Para lograr la representatividad provincial se consideró la clasificación del PAMI, el cual distribuye a los 15 municipios de la provincia en 4 territorios: norte, sur, este y oeste. Siendo elegido por muestreo simple aleatorio 1 municipio de cada territorio: La Lisa (Oeste), Arroyo Naranjo (Sur), Cerro (Norte) y Habana del Este (Este). Para seleccionar los sujetos se aplicó un muestreo bietápico con selección proporcional al tamaño de los conglomerados (áreas de salud) y eligiendo en cada uno 130 niños (Silva LC, 2000) utilizando el paquete Epidat 3.1 y contando con los listados de nacimientos provenientes del Departamento de Estadísticas de cada área de salud.

### **3.3.3. Criterios de inclusión**

- Niño de 12 a 15 meses de edad que acudió a consulta de niño sano.
- Participación de forma voluntaria (consentimiento informado por escrito de la madre, padre o tutor del niño) (Ver Anexo 1).

### **3.3.4. Criterios de exclusión**

- Niño con enfermedad crónica grave evidente y con repercusión respiratoria (neuropatías, miopatías, cardiopatías, genetopatías, malformaciones somáticas severas, prematuros extremos – peso menor de 1000gr).
- No contar con consentimiento informado escrito de la madre, padre o tutor del niño.

### **3.3.5. Criterios de salida de sujetos durante el seguimiento**

Niño que durante el seguimiento presente sibilancia en su cuadro clínico como resultado de una enfermedad crónica grave y con repercusión respiratoria (diagnóstico diferencial de asma).

### **3.4. Reclutamiento**

Se realizó en consulta de niño sano del primer año de vida (12 a 15 meses de edad, puericultura) en el período de 31 de Marzo 2010 hasta 31 de Marzo del 2011. Finalmente la muestra real fue de 1956 sujetos.

### **3.5. Control de sesgos**

a) *Sesgo de Selección:* selección al azar de población general de los sujetos y uso de criterios de inclusión y exclusión.

b) *Sesgo de memoria:* Se tomaron datos de historias clínicas (pediátricas y obstétricas) que permanecieron en los consultorios médicos, con obligatoriedad de llenado en las consultas periódicas orientadas por el Ministerio de Salud Pública. Según criterios de pediatras expertos integrantes del PAMI nacional y provincial durante el periodo de lactante es difícil que una madre/padre olvide datos relevantes en los que esté implicada la salud de su hijo. Evaluación anual de los sujetos en consultas de seguimiento (consulta de niños sanos, puericultura).

c) *Sesgo de confusión:* Definición de grupos a comparar únicamente por el patrón de sibilancia presentado. Uso de técnicas multivariadas para control de efecto de variables confusoras durante el análisis.

d) *Sesgo de evaluación:* Se evaluaron anualmente por igual los niños sanos y los niños con sibilancia.

e) *Sesgo de no respuesta:*

- Información a familiares sobre las ventajas del estudio en cada año.
- Recolección de datos que permitieron la ubicación de los sujetos de estudio (nombres y apellidos, dirección, teléfonos).
- Entrega de los resultados de complementarios a los padres y toma de medidas cuando fue preciso, supervisadas por el pediatra de cabecera.
- Elaboración de un suelto o volante (alergia alimentaria) y tríptico (sibilancia/asma) basado en los resultados de la investigación para padres y familiares.

- Obsequios a los niños luego de la terminación del tercer año.

Abandono: Se recogió información clave de los participantes que abandonaron el estudio, para identificar si la causa tuvo alguna relación con las enfermedades o eventos estudiados.

*Para lograr bajo índice de pérdidas en la cohorte por motivación del equipo de trabajo:*

- Fueron utilizados los datos en elaboración de tesis de terminación de residencias, maestrías y doctorados.
- Se creó oficialmente del grupo de trabajo HINASIC.
- Se realizaron dos jornadas nacionales para presentar y discutir resultados al cierre del primer y tercer año del estudio, con participación grupo HINASIC, pediatras, alergistas, inmunólogos, y miembros del PAMI provincial y nacional.
- Fue creado el sitio web oficial del proyecto en la Universidad de Nottingham, Reino Unido (<http://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cubaasthma/index.aspx>)
- Se creó el Boletín informativo HINASIC, indexado en cada edición de la Revista INFOHEM (<http://www.sld.cu/sitios/inhem/infohem>).
- Se elaboraron publicaciones nacionales e internacionales y participación en eventos nacionales e internacionales con incorporación del grupo HINASIC como autor.

### ***3.6. Variables de medición de la respuesta.***

#### ***3.6.1. Variables dependientes***

Para dar salida al primer objetivo la variable fue:

*Sibilancia:* La ocurrencia o no del signo sibilancia en el niño durante sus primeros 3 años de vida (indicador diagnóstico) por respuesta a la pregunta: ¿Ha tenido su bebé/niño sibilancias o silbido, jipido o ruidos en el pecho durante este año de vida/desde la última consulta?

Para dar salida al segundo y tercer objetivo se establecieron 4 patrones o fenotipos de sibilancia durante los primeros 3 años de vida:

No sibilante: no se recogió el antecedente de episodios de sibilancia durante los primeros 3 años de vida. Se consideraron niños sanos (grupo control).

Sibilante temprana: antecedente de episodio de sibilancia solo durante el primer año de vida.

Sibilante tardío: antecedente de primer episodio de sibilancia durante el segundo o tercer año de vida.

Sibilancia persistente: antecedente de episodios de sibilancia durante los 3 años de vida.

### **3.6.2. Variables independientes:**

Sociodemográficas: edad, sexo, nivel educacional, ocupación y estado civil de la madre e ingreso familiar.

Prenatales: edad de la madre al parto, consumo de antibiótico, consumo de aspirina, estado nutricional durante el embarazo y antecedente de anemia.

Perinatales: distress respiratorio neonatal, peso y talla al nacer, tipo de nacimiento.

Nutricionales: tiempo lactancia materna exclusiva en primer año de vida, alimentación complementaria, ingestión de alimentos alergizantes, peso y talla al nacimiento y a los 3 años de edad.

Antecedentes patológicos familiares: asma, rinitis, eccema.

Clínicas: presencia o no de la sibilancia y sus características de la sibilancia, uso de medicamentos, diagnóstico médico de neumonía o bronconeumonía, uso de servicio de urgencia, episodios severos, otras infecciones.

Estilos de vida y ambiente: percepción de las características de la vivienda (buena, regular y mala), hacinamiento ( $\geq 3$  convivientes/habitación para dormir), tipo de combustible para cocinar, presencia de mascotas (perro, gatos y otros), roedores, vectores, exposición a HAT (antecedentes de fumadores en el hogar más test de cotinina en orina positiva), uso de antibiótico (según respuesta a las preguntas: “*En los últimos 12 meses ¿Recibió su niño(a) algún antibiótico cuando tenía silbido, jipido o ruidos en el pecho?*” y “*¿Recibió su niño(a) antibióticos por alguna de las siguientes causas en los últimos 12 meses?*”) percepción de contaminación ambiental, tipo de familia (funcional o disfuncional).

Complementarios: IgE total, Ag de *H. pylori*, Ac de *T. gondii*, heces, proteína C reactiva ultrasensible, cotinina en orina y pruebas cutánea por punción para la alergia, la que definió una nueva variable: *Sensibilización*: Si (habón obtenido  $\geq 3$ mm) y No (habón  $< 3$ mm).

### **3.7. Técnicas y procedimientos**

#### **3.7.1. De obtención de la información:**

Se utilizó el cuestionario ISAAC, promulgado por el Comité ISAAC para el diagnóstico de sibilancia, internacionalmente validado (Asher et al., 1995; Mata et al., 1999; Mata et al., 2005) y previamente utilizado en Cuba por Varona Pérez y col., al que se le agregaron preguntas de interés para este propósito, no afectando la validez del cuestionario base. (Ver Anexo 2) Los cuestionarios se aplicaron por profesionales entrenados y certificados (médicos de familia y pediatras que siguieron al niño desde el nacimiento) a través de entrevista a padres o tutores de los niños y se indicaron los complementarios (Ver Anexo 3). Obtención de datos provenientes de las historias obstétricas y pediátricas que permanecieron en los consultorios médicos.

#### **3.7.2. Procedimientos**

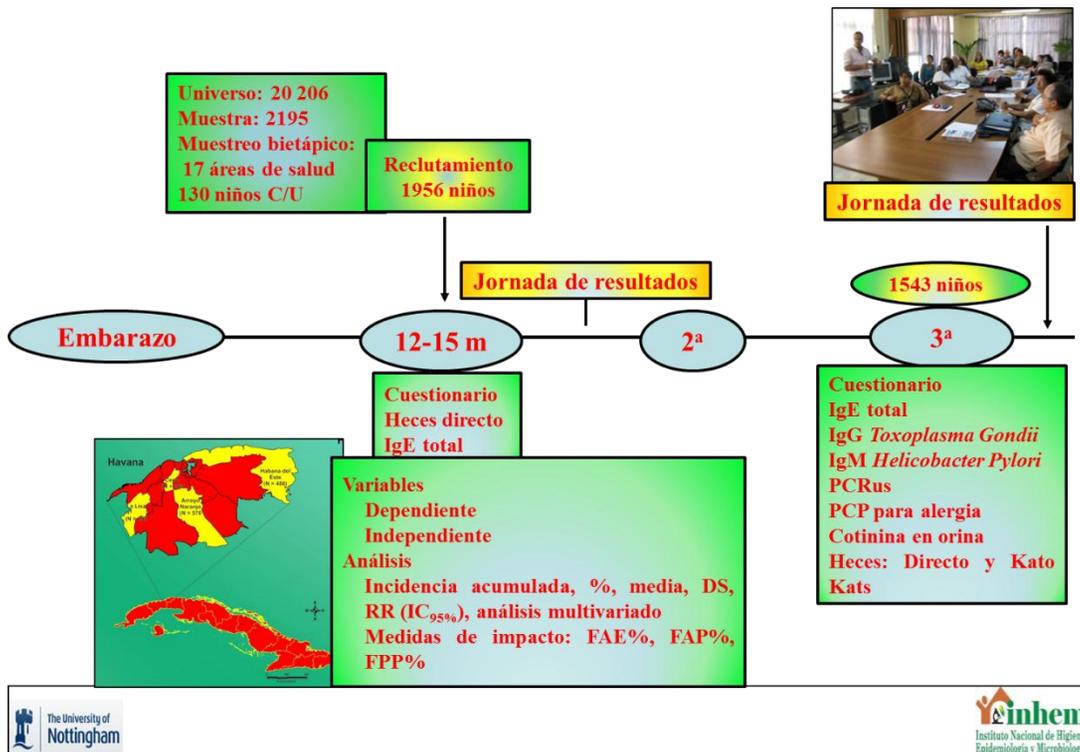
##### **3.7.2.1. Prueba piloto del cuestionario**

El cuestionario utilizado fue probado en una muestra de niños y sus madres pertenecientes al área de salud “14 de Junio” municipio 10 de Octubre, comprobando: redacción, claridad y comprensión de las preguntas, secuencia y cálculo del tiempo de demora en completarlo. La realización de esta prueba permitió realizar correcciones menores necesarias.

##### **3.7.2.2. Reclutamiento y seguimiento:**

Durante la consulta de niño/a sano del primer año de edad, bajo la supervisión del pediatra y médico de cabecera se realizó el reclutamiento o inclusión del niño/a a la cohorte luego del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Se reconstruyó retrospectivamente la etapa prenatal y primer año de edad y se continuó prospectivamente

el seguimiento hasta el cumplimiento de los 3 años de edad, siempre que se cumplieran los criterios de seguimiento. (Ver Figura 2)



**Figura 2. Flujo de proyecto HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Por el conocimiento previo de los pediatras de la atención primaria de salud de la ausencia a consulta de niños sanos de un volumen considerable de niños luego de la edad de un año, se decidió enviar un citatorio a todos los padres de los niños incluidos en la investigación. (Ver Anexo 6)

Durante la consulta de niño sano de cada año se realizó el llenado de cuestionario e indicación de complementarios, mediciones antropométricas y reevaluación por su médico. (Ver Anexo 2, 3 y 5)

En caso de ausencias a las consultas fue nuevamente citado mediante su médico o enfermera de familia, de no acudir se le realizó en su domicilio pero solo en casos extremos, quedando desierta las mediciones de peso y talla.

### 3.7.2.3. Complementarios

#### Sanguíneos:

Extracción de una muestra de sangre venosa (6ml para niños de 1 año de edad y 8ml para 3 años) por punción de vena del pliegue anterior del codo, con el brazo del paciente en

extensión aplicando un torniquete por encima del sitio de punción. Se tuvo en cuenta las medidas de bioseguridad normadas para el proceder entre las que se encuentran la antisepsia de la región de punción, uso de jeringuillas desechables y guantes estériles. La sangre obtenida se depositó en 1 tubo colector, vial plástico seco, para la obtención de suero. Las muestras se tomaron en las primeras horas de la mañana con un ayuno de por lo menos 4 horas y niños asintomáticos o un mes posterior a una enfermedad infecciosa.

**Inmunoglobulina E total:** Ensayo inmunoenzimático heterogéneo tipo sándwich, en el cual se utiliza como fase sólida tiras de ultra micro ELISA revestidas previamente con anticuerpos monoclonales anti-IgE. El resultado es dado en UI/mg y su valor normal en el niño entre 1 - 5 años de edad es 60 UI/mg. Se considera elevada cuando el valor está por encima de 60UI/mg.

(<http://www.tecnosumacom/Informacion/htm/UM2007.htm>)

**Anticuerpo *T. gondii* (Toxo-Látex, código 1201002):** Técnica de aglutinación en portaobjetos para la determinación cualitativa de anticuerpos anti-*T. gondii* en suero humano. Reactivos suministrados por laboratorios Spinreact, España (<http://www.spinreact.com>). El resultado fue “positivo” ante la presencia de aglutinación lo cual indica una concentración de anticuerpos anti-*T. gondii*  $\geq 4$  UI/mL o “negativo” en caso contrario.

**Proteína C Reactiva ultrasensible:** Ensayo turbidimétrico para la cuantificación de niveles de proteína C-reactiva en suero o plasma humanos. El resultado es dado en mg/L. (<http://www.spinreact.com>)

**Examen de heces:** Se estudiaron muestras de heces frescas obtenidas en el hogar según las indicaciones orientadas al familiar durante la entrevista, colectadas en un recipiente limpio y rotulado. Se realizó el examen directo de las muestras de heces por microscopia óptica usando solución de eosina y lugol y técnica de concentrado de Willis-Mallo y protocolo del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (Núñez et al., 2004) usado durante el primer año de estudio. Para el segundo y tercer años de seguimiento se incorpora la técnica de concentrado de Kato Kats (World Health Organization, 1983). Se consideró normal el

resultado “no se observa” y “positivo” cuando se declaró la presencia de huevos o parásito y su cuantificación.

*Antígeno de H. pylori en heces:* Es una prueba cualitativa inmunocromatográfica para la detección de Ag *H. pylori* en muestras de heces. Para dar el resultado como positivo, una línea de color rojo aparecerá en la zona de resultado de la membrana y su ausencia sugiere negatividad. (<http://www.spinreact.com>).

*Cotínina en Orina:* Se utiliza un enzimoimmunoensayo competitivo para la determinación cualitativa de cotínina en orina. El valor de corte del calibrador utilizado fue 12 ng/mL (Jarvis et al., 2008). Se utilizó el paquete diagnóstico Cozart Urine Microplate EIA-Cotinine (<http://www.concateno.com>). El resultado fue dado en “positivo” a toda muestra con absorbancia mayor al valor corte del calibrador y “negativo” a un valor de absorbancia menor o igual.

#### *Pruebas cutáneas por punción*

Criterios de inclusión: todos los niños pertenecientes a la cohorte que no recibieron: antihistamínicos (3 - 21 días antes), esteroides tópicos en el sitio de la prueba, esteroides sistémicos (7 días antes), inmunoterapia (6 meses antes); y tuvieron consentimiento firmado.

Criterios de exclusión: pacientes que no cumplieron los requisitos anteriores o con síntomas en el momento de la prueba o tuvieran dermografismo positivo, lesiones de piel activas, piel hiperreactiva, hiporreactiva o multirreactiva, o no contaran con consentimiento firmado.

Procedimiento de pruebas cutánea por punción para alergia (Ver Anexo 7)

Los productos aplicados fueron proveídos por dos laboratorios certificados internacionalmente, el BIOCEN, Cuba (<http://www.biocen.cu>) que aportó el extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro) y los laboratorios Diater, Argentina (<http://www.diater.ar>), para el resto de los extractos utilizados (*Cynodon dactylon*, *Periplaneta americana* y Gato), control e histamina, además los set para realizar las pruebas que incluyeron reglas, cronómetros y lancetas de 1mm.

#### **3.7.2.4. Capacitación**

Se realizaron varios cursos y entrenamientos, todos certificados:

- Técnicas para la entrevista.
- Digitalización y manejo de datos.
- Unificar las técnicas, procedimiento y lectura de los complementarios indicados en el estudio.
- Control de la calidad externo en laboratorio clínico y de parasitología.
- Realización de pruebas cutáneas por punción.
- Gestión de la información y redacción de artículos científicos.
- Actualización sobre temas de salud vinculados a la investigación:
  1. Sibilancia y asma en la edad pediátrica;
  2. Enfermedades alérgicas en la infancia (reacción adversa a alimentos, eccema y rinitis)
  3. Colonización e infección por *H. pylori* y *T. gondii* u otras infecciones parasitarias (helminchos y protozoarios).
  4. Impacto de tabaquismo pasivo en sibilancia y asma. Estrategias de salud necesarias para su minimización.
  5. Traducción, importancia y actuación médica ante el marcador de inflamación crónica proteína C reactiva ultrasensible positiva.

#### **3.7.2.5. Control de calidad**

*Cuestionarios:*

Los cuestionarios fueron revisados por el responsable de la investigación en cada policlínico y luego por el responsable municipal previo a la digitalización, si algún problema se identificaba respecto al llenado se devolvía el formulario para su corrección. Cada municipio envió un informe mensual sobre estado del proyecto. Trimestralmente se realizó recorrido por investigadores del INHEM para velar por el control de la calidad de la información y poder rescatar dificultades en los cuestionarios.

Se realizó una doble introducción de la información en la base de datos, una a nivel local (cada municipio) y otra en la coordinación del proyecto (INHEM), se cotejaron ambas versiones y se verificaron todos los cuestionarios impresos contra los digitales, emitiéndose consultas para la corrección/recuperación de los errores.

#### *Laboratorios clínico y de parasitología:*

Los controles de calidad externos a los laboratorios de los policlínicos fueron realizados por el INHEM:

*Laboratorio de Parasitología:* Se envió el 5% de las heces negativas y 100% de los positivos (Menocal Heredia, et al., 2013).

*Laboratorio clínico:* Se realizó dos veces al año durante el primer y tercer año del estudio. Se utilizó el Manitol 16 como control (Rodríguez et al., 2013).

Para las técnicas que se realizaron en los laboratorios del INHEM para el control de la calidad externo se realizó siguiendo las recomendaciones de los fabricantes en cada ensayo.

#### **3.7.3. Técnicas de procesamiento**

Se confeccionó una base de datos encriptada para garantizar la confidencialidad de la información en Access 2003 y una aplicación para su manejo (doble introducción, validación y reportes) en Borland Delphi 2007. (Ver Anexo 4)

El procesamiento estadístico se realizó con el paquete estadístico SAS versión 9.3. (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA., 2010) y Sudaan 10.0 (Research Triangle Institute, 2008).

Las figuras, tablas e informe se prepararon en Microsoft Office 2013.

#### **3.7.4. Técnicas de análisis**

Se realizó un análisis inicial el cual se mejoró con la realización de los talleres nacionales antes mencionados, que permitió adecuar el análisis y la discusión de los resultados.

*Objetivo 1.* Se calculó incidencia acumulada de cada año (1, 2 y 3) de la variable dependiente “sibilancia” y sus fenotipos con sus intervalos de confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>)

(Rothman, 1998). 
$$IA = \frac{\text{No. de casos nuevos}}{\text{Población en riesgo}} \%$$

Se obtuvieron medias, desviaciones estándares y porcentos con sus IC<sub>95%</sub> de las variables clínicas que caracterizan a la sibilancia.

*Objetivo 2.* Bajo la premisa del cumplimiento de los criterios de causalidad para todos los factores considerados se calcularon medias, desviaciones estándares (variables cuantitativas) y porcentos (cualitativas) con sus IC<sub>95%</sub>, se construyeron tablas de contingencia en base a las cuales se realizó el análisis bivariado por medio del cálculo del riesgo relativo (RR) y su IC<sub>95%</sub> como magnitud de asociación entre las variables dependientes y las independientes, en el caso de las variables independientes con más de 2 categorías se fijó una como referencia y se calcularon los RR e IC<sub>95%</sub> para la exposición a cada una de las restantes categorías para cada patrón de sibilancia. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó la regresión logística para cada variable y se obtuvieron las mismas medidas. Para factores ordinales con k categorías (k > 2) se utilizó la prueba de tendencia de Cochran-Armitage, basada en distribución de probabilidad normal estándar con k-1 grados de libertad (gl) para identificar pendiente de la incidencia de sibilancia entre las categorías. Para esta prueba se fijó un nivel de significación de 5%.

Los factores cuyos IC<sub>95%</sub> en análisis bivariado no incluyeran la unidad, fueron considerados para el análisis multivariado, siempre teniendo en cuenta la significación clínica y epidemiológica de los mismos para ser introducidos en la modelación.

El análisis multivariado se realizó utilizando regresión logística dicotómica bajo el modelo

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 X_1 - \dots - \beta_k X_k)} \quad (\text{Silva, 1994}),$$

luego de verificar las condiciones para su aplicación, se construyeron variables dummy para el manejo de factores cualitativos con más de 2 categorías. Para considerar que una variable fuera trascendente

dentro del modelo se utilizó la razón de verosimilitud  $RV = -2 \ln \left( \frac{V_0}{V_1} \right)$  calculado utilizando

la función de verosimilitud del modelo con la variable  $(-2 \ln V_1)$  y el modelo suprimiendo

el factor  $(-2 \ln V_0)$ , RV se distribuye  $X^2$  con 1 gl, por lo tanto se decidió que el factor aporta

de manera importante al modelo cuando  $RV > \chi^2_{1gl}$ . Dentro del fenotipo de sibilantes

tardíos se replicó el análisis anterior restringiendo a aquellos sujetos con información de tiempo de uso de antibiótico, solo disponible para el tercer año de vida, agregando esta variable al modelo de la sibilancia tardía luego de ser dicotomizada en < 1 mes y 1 mes o más, para permitir una evaluación más sensible del efecto de la utilización de estos medicamentos en el debut de la sibilancia.

Se introdujeron como variables confusoras el municipio de residencia por las diferencias ecológicas de los mismos y el uso de antibiótico o paracetamol en infecciones comunes del tracto respiratorio (bronquitis, bronquiolitis, neumonía, faringitis o amigdalitis, otitis, resfriados o gripe).

Como medida de ajuste de los modelos se utilizaron la prueba de Hosmer y Lemeshow basada en distribución  $X^2$  con 8 gl, la razón de verosimilitud entre el modelo ajustado y el nulo y el análisis de residuos a través de gráficos Q-Q Normal para probar el ajuste a distribución normal estándar de los mismos, todas permiten evaluar la hipótesis de ajuste del modelo a los datos. El proceso descrito se realizó bajo el cumplimiento del principio de parsimonia en la obtención de los modelos finales.

*Objetivo 3.* Se estimaron medidas de impacto y sus IC<sub>95%</sub> a partir de los RR ajustados y la exposición en toda la población ( $Pe$ ) para factores potencialmente modificables en cada patrón sibilante. Los IC<sub>95%</sub> se obtuvieron por el método de sustitución (Daly LE, 1998)

*Fórmulas:*

Fracción atribuible porcentual en expuestos (FAe%):  $FAe\% = \left(1 - \frac{1}{RR}\right) * 100$

Interpretación: Importancia relativa (en %) que se le puede atribuir a la exposición al factor de riesgo dentro del riesgo absoluto que representa el grupo expuesto. (Llorca et al., 2001)

Fracción atribuible poblacional porcentual (FAP%):  $FAP\% = \left(\frac{Pe * (RR - 1)}{1 + Pe * (RR - 1)}\right) * 100$

Interpretación: porcentaje de casos que ocurren en la población debido a la exposición al factor de riesgo.

Fracción de prevención poblacional porcentual (FPP%) (Benichou, 2005):

$$FPP\% = (Pe * (1 - RR)) * 100$$

Interpretación: porcentaje de casos potenciales que se han prevenido por la exposición al factor protector.

### **3.8. Deontología médica**

#### **3.8.1. Aprobación de los Comités de Ética Médica**

La documentación del proyecto de investigación fue sometido para su aprobación a los Comités de Ética de la Investigación Científica del INHEM de Cuba y Comité de Ética de la Universidad de Nottingham, Reino Unido, los que fueron informados permanentemente sobre la marcha del estudio y participaron e intervinieron en calidad de observadores durante su realización.

*Consideraciones éticas generales con relación a los ensayos.* Los ensayos de laboratorio se realizaron siguiendo los principios planteados en la Guía Cubana para las Buenas Prácticas Clínicas (Regulación no. 178/1991).

El personal que realizó los ensayos de laboratorio fue entrenado y certificado por el INHEM. Se respetó la voluntariedad de los padres o tutores de los niños participantes para su inclusión en el estudio sin que mediara un pago por esta acción.

Los ensayos fueron conducidos de acuerdo a las revisiones de la Declaración Helsinki de la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975; la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983; la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989 y la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996.

El estado de salud de los niños que participaron en los ensayos de laboratorio fue satisfactorio luego de transcurrir los 30 minutos de observación.

Los investigadores principales de la investigación, el personal médico representante en cada municipio y áreas de salud seleccionados explicaron a cada padre o tutor de los niños a través de charlas, conversatorios y material escrito, en las consultas de niños sanos, toda

la información sobre el diseño, objetivos, beneficios para sus hijos y los riesgos de su participación. Se les otorgó un tiempo para que decidieran si estaban o no de acuerdo en su inclusión en el estudio y en los casos afirmativos se les entregó para que leyeran y firmaran el documento preparado al efecto (Consentimiento Informado). (Ver Anexo 1)

Varios fueron los ensayos de laboratorio realizados, en cada caso se justificaron desde el punto de vista ético y los niños con resultados positivos fueron beneficiados por su remisión a los especialistas correspondientes previa coordinación:

- Prueba cutánea por punción para la alergia positivas, remisión a especialistas de alergia.
- Test para identificación de antígeno de *H. pylori* positiva. Remisión a consultas de Gastroenterología de los Hospitales Pediátricos Universitarios “Juan Manuel Marques” y “Centro Habana” según lugar de residencia.
- Parasitismo intestinal positivo, Proteína C Reactiva ultrasensible elevada (más de 20mg/L) y cotinina positiva. Remisión a los médicos de familia y pediatras de cabecera.

Titulaciones elevadas de anticuerpo de *T. gondii* supusieron una infección reciente ante esos casos se remitieron al laboratorio nacional de referencia de *T. gondii* del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, y sometidos a exámenes más específicos como Inmunofluorescencia indirecta, técnicas de Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, Test de avidéz IgG y proteína C reactiva. En ninguno de los casos fue necesario indicar tratamiento y se corroboró la infección pasada.

La información individual relacionada con los niños quedó debidamente custodiada por los responsables de los laboratorios y los responsables de la investigación del INHEM garantizando la confidencialidad de los datos.

Reacciones adversas, preparación para enfrentarlas y medidas que se tomaron para la manipulación de los extractos alérgicos.

Se esperaban mínimas reacciones adversas de las pruebas cutáneas por punción para la alergia, por lo que se proveyeron a los puntos de pruebas de alergia establecidos en cada área de salud Adrenalina acuosa al 1:1000 lista para su uso en caso necesario, además de la presencia de un médico al momento de la misma. Todas las pruebas cutáneas fueron realizadas por enfermeras previamente entrenadas y certificadas. Se tomaron las medidas establecidas de asepsia y antisepsia para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos y se emplearon materiales estériles desechables adquiridos para la realización de los estudios. Al término del estudio no se reportan reacciones adversas.

## **CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## **CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### ***4.1. Descripción de la muestra***

El periodo de inclusión de los niños hasta alcanzar la muestra calculada fue de un año (marzo 2010 a marzo 2011). En este periodo fueron elegibles e invitados a participar 2195 sujetos, de ellos: 40 (1,9%) vivían temporalmente en el domicilio, 123 (5,7%) cambiaron de domicilio, 73 (3,3%) madres negadas, 3 (0,1%) diagnósticos excluyentes (enfermedad congénita cardiovascular, sicklemia e histiocitosis). Finalmente quedó constituida la “Etapa 0” (reclutamiento) por 1956 niños (96,3%). (Ver Figura 3)

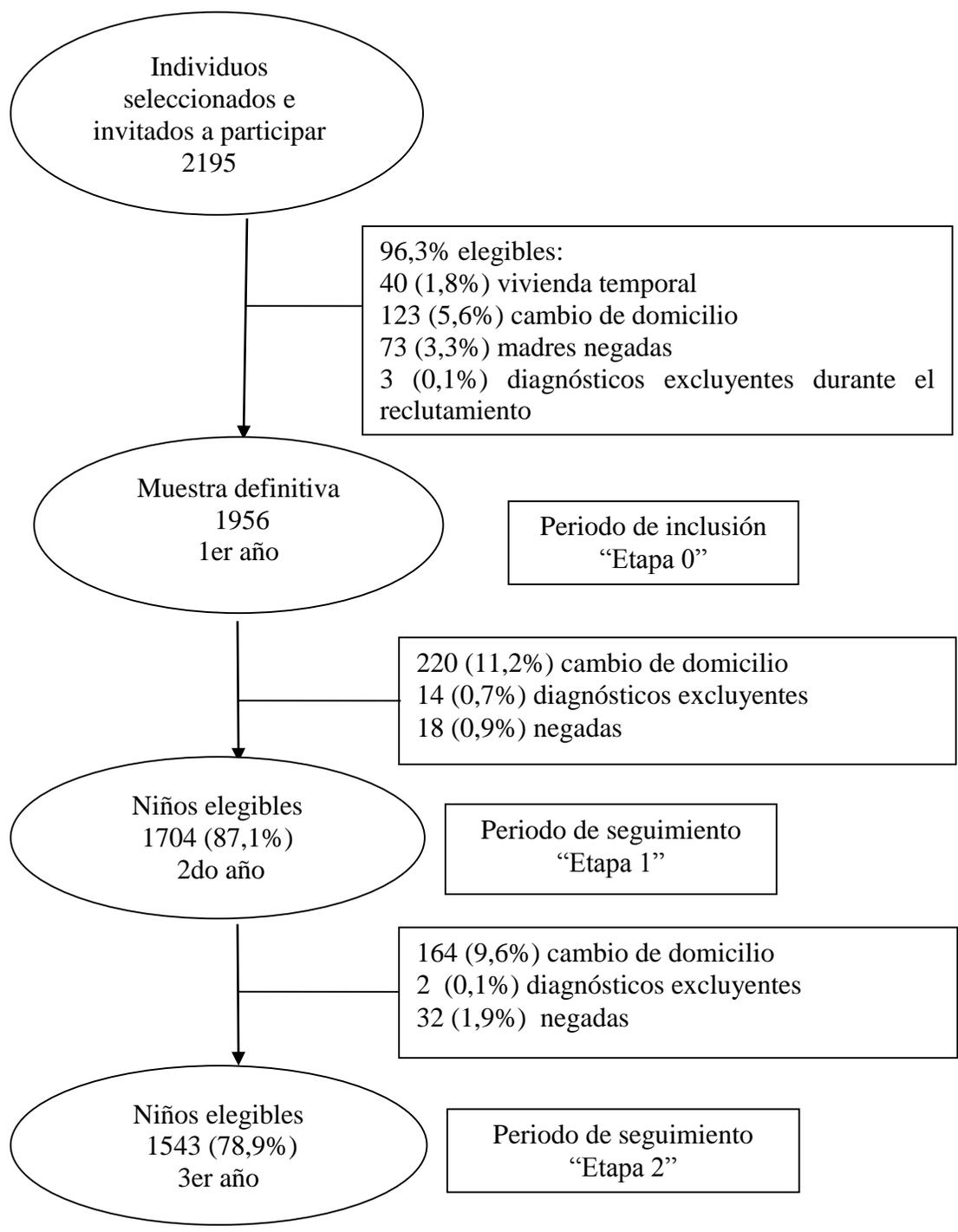
A partir del año 2011 coincidente con la “*Etapa 1*”, en Cuba entra en vigencia la autorización de compraventa de inmuebles y flexibilidad de la migración al exterior todo lo que provocó el éxodo de niños de la cohorte. (Ver Figura 3)

Al finalizar los 3 años de edad, “*Etapa 2*”, se obtuvo información de 1543 niños (79%), con una pérdida de seguimiento de 413 niños (21%): 347 (84,0%) por cambio de domicilio, 16 (3,9%) que cumplieron criterios de exclusión (muerte súbita, fibrosis quística, inmunodeficiencias, sicklemia, síndrome de Down y reflujo gastroesofágico) y 50 (12,1%) padres o tutores que rechazaron continuar participando. (Ver Figura 3)

La muestra quedó constituida por 790 (51,2%) varones y el 753 (48,8%) hembras y predominio de color de piel blanco (45,0%) con proporcionalidad similar a la distribución en la población cubana (ONEI, 2012). La distribución por los municipios fue: Habana del Este (31,1%), Arroyo Naranjo (36,9%), Cerro (14,9%) y La Lisa (17,1%). (Ver Tabla 1)

El 90% de los cuestionarios fueron respondidos por las madres y el 100% correctamente llenado al final del proceso de revisión.

La distribución de las características de la muestra fueron similares entre el grupo que abandonó el seguimiento y el que permaneció en el estudio, a excepción de los municipios, por lo que, todo indica que las pérdidas no introdujeron algún sesgo de información importante.



**Figura 3. Diagrama de reclutamiento**

**4.2. Análisis longitudinal de la sibilancia**

**4.2.1. Incidencia**

La incidencia acumulada de sibilancia durante el 1<sup>er</sup>, 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> año de vida fue de 45,6%, 25,3% y 10,6% respectivamente y se observa un descenso brusco entre el primer y tercer

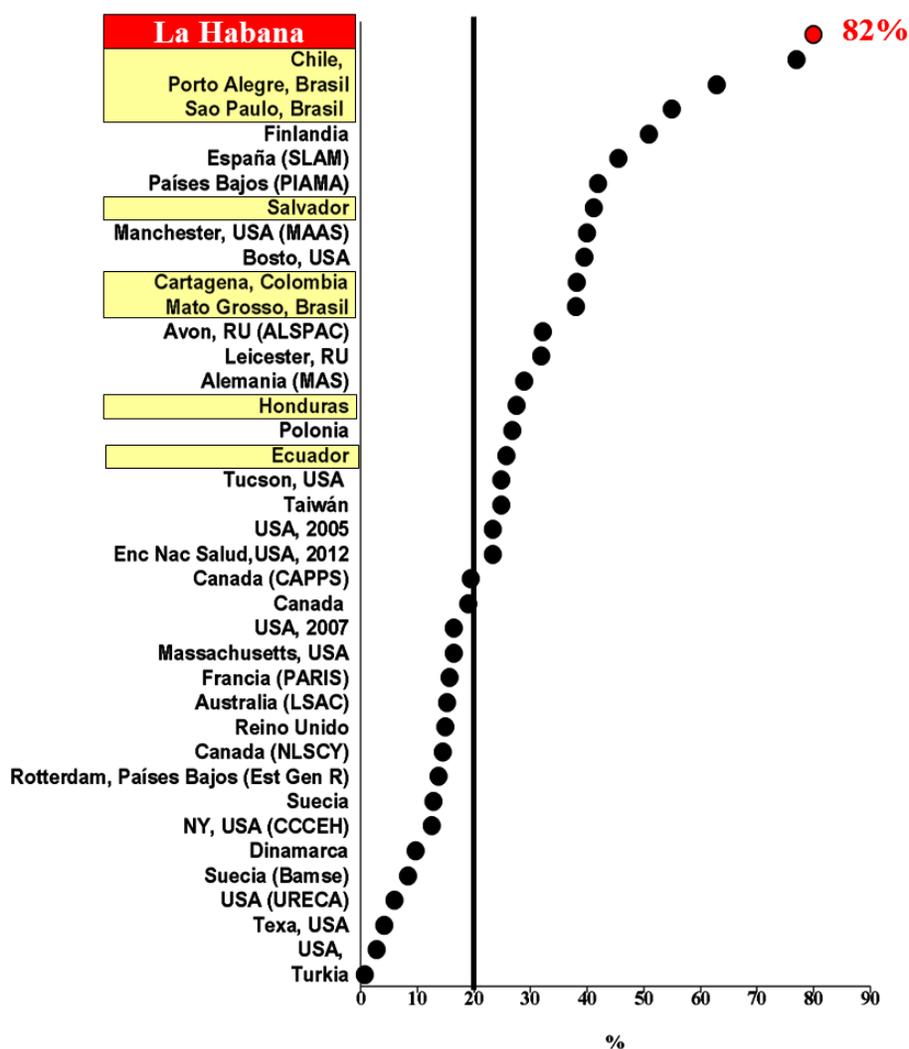
año. Durante los tres primeros años de vida el 81,6% de los infantes tuvo al menos un episodio de sibilancia. (Ver tabla 2)

La condición de isla, junto a su situación geográfica en la franja tropical con clima caracterizado por abundante lluvia, alta temperatura y humedad relativa, son reconocidos como importantes factores ambientales que condicionan la presencia de agentes microbiológicos, fundamentalmente virus, importante factor causal de diferentes enfermedades respiratorias a estas edades en cuya clínica está presente la sibilancia, lo que pudieran explicar en parte las altas cifras (Charles et al., 2007; Nair et al., 2010; Sun et al. 2016), respecto al resto de las cohortes donde priman fundamentalmente la continentalidad y los climas no tropicales. Sin embargo, no debemos menospreciar la contribución de otras características ambientales y relacionados con los estilos de vida, por ejemplo: tipo de vivienda, la dieta, la exposición a contaminantes, el uso de antibióticos, el aumento de cesáreas y la disminución en la exposición a microbios ambientales, entre otros que también pudieran estar presentes y formar parte del complejo causal de las enfermedades sibilantes (Margolis et al., 1992).

Otro elemento que valdría la pena comentar y que pudiera contribuir a este resultado podría ser atribuido a que por orientaciones del PAMI en toda consulta de niño sano debe estar presente no solo el médico e familia sino además los pediatras. Ambos profesionales han atendido desde el nacimiento a los lactantes y por tanto independientemente de estar registrada en la historia clínica del niño cualquier evento ocurrido durante ese tiempo, en la etapa de reglутamiento ante un olvido involuntario o la poca comprensión de la pregunta que permite recoger el signo de sibilancia los profesionales pudieron hacer un recordatorio y por tanto, el sesgo de memoria por parte de la madre o cuidador quedar minimizado.

Aunque se es conscientes de dificultades que problematizan la comparación de la incidencia de sibilancia hallada con la comunicada, debido fundamentalmente a: población de base utilizada, diferencias de las edades y tiempos de seguimiento, definiciones de caso, criterios de inclusión y exclusión, métodos empleados y años de realización de los estudios. Bajo estas circunstancias, la incidencia de La Habana puede

clasificarse como alta, al tener en cuenta los cuatro rangos establecidos para una buena ilustración del predominio en la distribución geográfica de la prevalencia de sibilancia y asma promulgados por la metodología ISAAC, y cuya base fue utilizada para la elaboración de este trabajo: (I) < 5%; (II) 5 a < 10%; (III) 10 a < 20% y (IV) ≥ 20% (Observatorio ISAAC, 2007) además de encabezar la incidencia respecto a las estimaciones foráneas (80% vs. 30% aproximadamente). (Ver Figura 4)



**Figura 4. Incidencia de sibilancia en La Habana vs. otros países. Estudios HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

A la luz de estos resultados, son consistentes las cifras de este trabajo y las encontradas en estudios cubanos previos, Centro ISAAC (Venero et al., 2009) y encuesta nacional de asma (Varona-Pérez P et al., 2014), donde es ubicada La Habana junto a países con

elevadas e intermedia prevalencias de sibilancia y asma en escolares y adolescentes respectivamente (Pearce et al., 2007; Lai et al., 2009).

Similar a La Habana, la inmensa mayoría de la literatura consultada en Norteamérica (Martínez, et al., 1995; Phipatanakul et al., 2005; Winer et al., 2012), Latinoamérica (López N, et al., 2002; Mallol, et al., 2005; Rullo VE, et al., 2009; Cooper PJ, et al., 2011; Acevedo et al., 2012; Sofia Bezerra de Oliveira Costa, 2013), Europa (Jedrychowski et al., 2010; Caudri et al., 2011; Savenije et al., 2011; Cano- Garcinuño et al., 2013; Henriksen et al., 2015; Luijk et al., 2015), Australia (Young et al., 2000) y Asia (Yau et al., 1999) son ubicados en un rango elevado de incidencia.

Llama la atención que los países de medianos y bajos recursos están situados en el rango superior. Probablemente junto a las condiciones ambientales y estilos de vida se una con un rol importante el estado socioeconómico, factor asociado a la sibilancia y síntomas de asma reconocido en estudios presedentes (Costa et al., 2013). (Ver Figura 4)

Con cifras inferiores a 20%, son encontradas en cohortes realizadas en: Massachusetts, EUA (Berz JB et al., 2007), Canadá, (Midodzi WK et al., 2010), Paris, Francia (Ranciére et al., 2013) y otros países de Europa (Tischer et al., 2011; Vrijheid et al., 2012; Bousquet et al., 2013).

El descenso en la incidencia de sibilancia con la edad en HINASIC es reportado en múltiples cohortes (Henderson et al., 2008; Matricardi et al., 2008; Savenije et al., 2011; Chen et al., 2012; Cano-Garcinuño et al., 2014; Henriksen et a., 2015; Luijk et al., 2015).

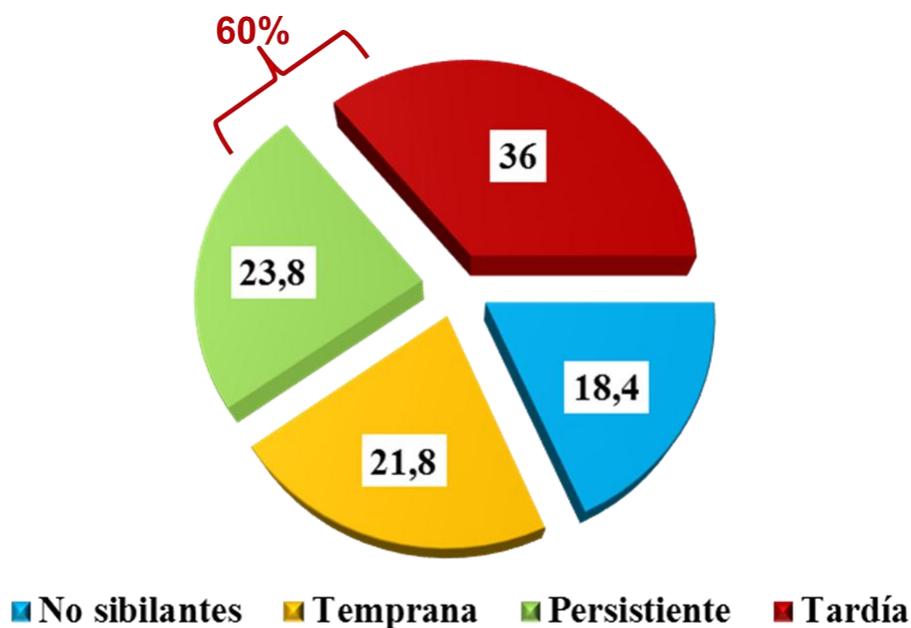
El estudio de Tucson es posiblemente el primero donde estos datos son evidentes entre el primer y tercer años de vida (21,4%, 12,6% y 8,4% respectivamente) (Holberg et al., 1993) e igualmente son referidos por la cohorte MAS (18% a 4%) (Matricardi et al., 2008) y en CCCEH (20,0% a 11,1%) (Chen et al., 2012). Otras cohortes a pesar de tomar diferentes años de vida para su análisis son interpretadas de manera similar, tal es el caso de la cohorte de Stockholm conocida por la siglas BAMSE donde la disminución es encontrada entre el primer a cuarto año de vida (24% - 17%), (Sandin et al., 2004) y entre los dos primeros años de vida enunciadas por la cohorte de Polonia (Jedrychowski et al., 2010),

en el estudio AMICS (Polk et al., 2004), la cohorte población danesa y sueca (Puig et al., 2010; Henriksen et al., 2015), en ALSPAC, en PIAMA y en el estudio de generación R (Savenije et al., 2011; Luijk et al., 2015).

Contrariamente en Cartagena, Colombia durante el estudio de la cohorte de nacimiento en población urbana de bajos ingresos las cifras detectadas aumentaron entre el primer y segundo año de vida (31,1% a 38,3% respectivamente), resultados que los autores relacionaron con las características poblacionales (Acevedo et al., 2012).

#### 4.2.2. *Patrones o fenotipos de sibilancia*

La distribución de los patrones o fenotipos de sibilancia encontrados ponen en evidencia que el fenotipo más frecuente fue el tardío (36%), seguido del persistente (23,8%) y temprano (21,8%). (Ver Figura 5)



**Figura 5. Patrones o fenotipos de sibilancia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

La discusión con otros estudios se torna algo compleja debido a la diversidad de fenotipos identificados en diferentes cohortes donde influyen: las edades seleccionadas, las características de la población y los métodos estadísticos empleados. No obstante, la heterogeneidad de la sibilancia a estas edades es evidente, similar a lo referido por estudios anteriores (Martínez et al., 1995; Kurukulaaratchy et al., 2003; Lowe et al., 2005; Chen et

al., 2012; Savenije et al., 2011; Garden et al., 2016) y corroborado por Garden y col. en fecha reciente donde añaden además que, son las edades entre 1,5 y 3 años de edad donde los fenotipos son más inestables (Garden et al., 2016), posiblemente causado por un efecto preescolar, en el cual los niños son expuestos por primera vez a las infecciones y desarrollar síntomas respiratorios (Ball et al., 2000).

Al comparar los fenotipos de HINASIC con ALSPAC (Henderson et al., 2008), SLAM (Cano-Garcinuño et al., 2014), PIAMA (Savenije et al., 2011), CCCEH (Chen et al., 2012) y MACS (Lodge et al., 2014) pudieron ser identificadas algunas similitudes y diferencias. En el fenotipo tardío de HINASIC están contenidos los patrones intermedios y prolongados declarados por el resto de las cohortes por lo que pueden tener alguna similitud, mientras que los clasificados como persistentes no tienen duda alguna.

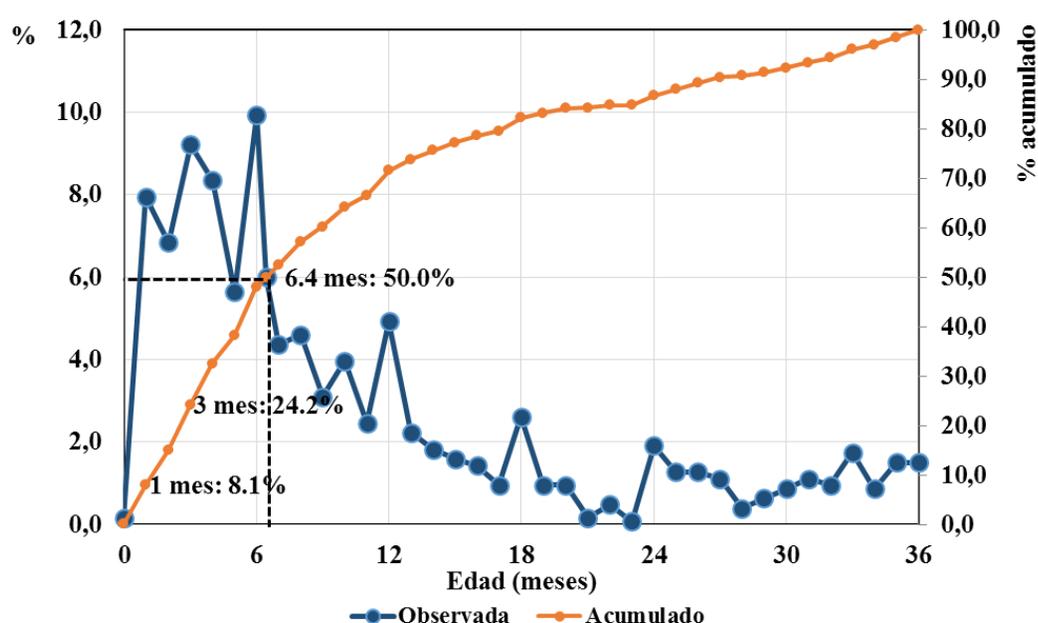
Son llamativas las elevadas incidencias de sibilantes tardíos y persistentes observadas en La Habana, teniendo en cuenta que, son estos fenotipos los que tienen alta probabilidad de diagnóstico médico de asma en la adolescencia y en edades adultas (Henderson et al., 2008; Savenije et al., 2011; Cano-Garcinuño et al., 2014; Garden et al., 2016) y por tanto los de mayor repercusión clínica, mientras que en el resto de las cohortes las cifras son inferiores (8% ALSPAC, 15% PIAMA, 16% SLAM y 34% CAPS).

Todo lo anterior hace suponer que aunque las mediciones obtenidas y las del estudio ISAAC se han realizado en similares escenarios (La Habana) pero en diferentes años (2002, ISAAC vs. 2013, HINASIC) la comparación de ellas dan respuesta a las elevadas estimaciones de asma en las etapas escolares y adolescentes (Venero et al., 2009; Fabre et al., 2005; Varona Pérez et al., 2014) lo cual sugiere el desarrollo de la enfermedad desde las primeras etapas de la vida y justifican la realización de intervenciones desde esta temprana edad.

### 4.2.3. Caracterización de la sibilancia.

#### 4.2.3.1. Edad de ocurrencia del primer episodio de sibilancia

El porcentaje de sujetos que debutan con sibilancia varía mes a mes a medida que el niño crece, es mínima en el primer mes de nacido (0,2%), con un máximo alrededor de los 3 meses (9,2%) sufriendo una caída acelerada hasta los 21 meses (0,16%), a partir de lo cual muestra estabilidad (aproximadamente 0,5%). De manera acumulada en el 8,1% de los lactantes el debut de la sibilancia ocurrió antes de los dos meses de edad, 24,2% hasta los 3 meses y el 50% hasta los 6,44 (3,10 - 13,67) meses de nacido. (Ver Tabla 3 y Figura 6)



**Figura 6. Sujetos según edad de ocurrencia del primer episodio de sibilancia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

El reconocido carácter protector de la LM en la disminución del riesgo de padecer infecciones (Kramer et al., 2012; Victora et al., 2016) y su efecto favorecedor sobre el desarrollo pulmonar es indiscutible (Dogaru et al., 2012). Posiblemente la presencia de altas cifras de LME durante el primer mes de vida (93%) y su disminución en los siguientes meses (74,1%; 22,8% y 3% a los 3, 6, 7 y más meses respectivamente) sean la explicación de los hallazgos obtenidos.

En la cohorte habanera coincidentemente con la inmensa mayoría de la literatura consultada, durante los primeros 6 meses de vida se producen más frecuentemente el inicio de la sibilancia. Sin embargo, la cifra obtenida (50%) comparada con las consultadas (10%

a 20,5%) fue muy superior, aun siendo consideradas elevadas estas últimas (Mallol et al., 2010; Sherriff et al., 2008; Taussig et al., 2003; Cano-Garcinuño et al., 2013). Nombrando algunos ejemplos: 21,5% en ALSPAC (Sherriff et al, 2008), 19,1% en Aberde, Escocia (Martindale et al., 2005), aproximadamente 10,3% en dos poblaciones de la República Checa (Henderson et al., 2001), 19,6% en Tucson (Taussig et al., 2003) y en EISL a los 3 meses de vida oscilaron entre 17,9% en Latinoamérica y 10,5% en Europa (Mallol et al., 2010).

#### 4.2.3.2. Acompañado de IRAA, mes de ocurrencia y tiempo hasta el debut

Los episodios fueron acompañados de IRAA (catarro común, resfrío o rinofaringitis aguda) en más del 90% de los infantes. (Ver Tabla 4)

Los sibilantes que nacieron en meses de noviembre a abril (estación seca), debutaron más tempranamente que aquellos que nacieron entre mayo y octubre (estación de lluvia) (6 y 8 meses respectivamente). (Ver Figura 7)

La mayor frecuencia de sibilancia se presentó durante los meses de noviembre a abril, principalmente de noviembre a febrero, meses en los cuales las temperaturas medias son más bajas. (Ver Figura 7)

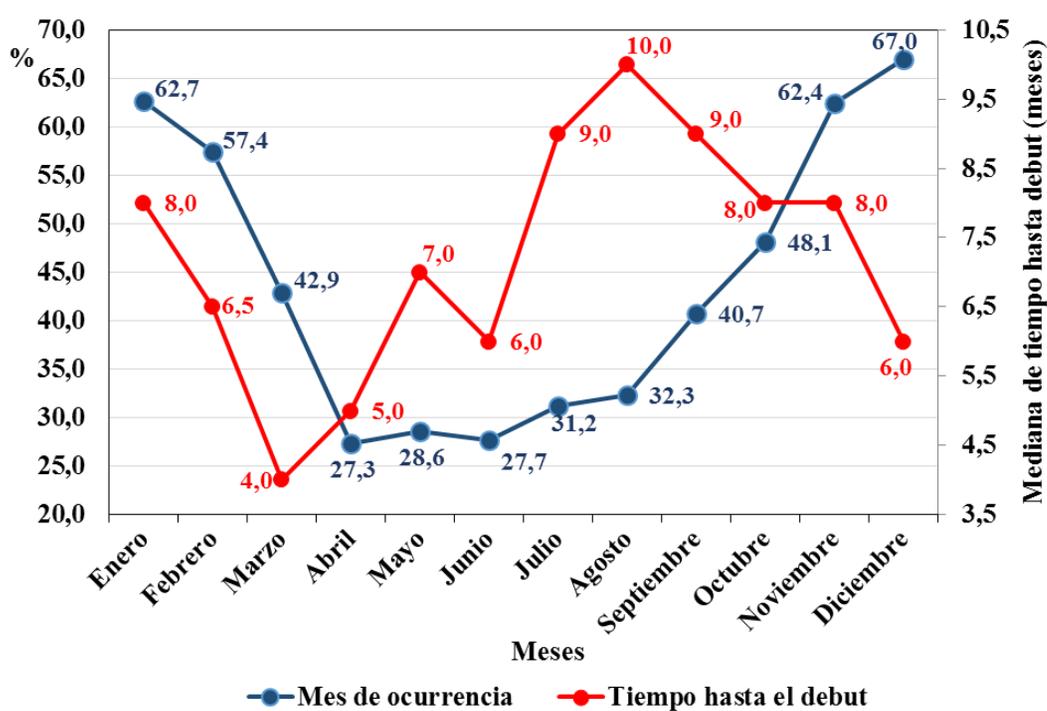


Figura 7. Sibilancia según mes de ocurrencia y tiempo hasta el debut. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.

Usualmente la sibilancia coincide con el antecedente de IRAA antes o acompañando a este cuadro (Bouzas et al., 2012; Miller et al., 2013; Knut et al., 2014; Chen et al., 2012; Pacheco-González et al., 2016; Garden et al., 2016), por lo que, no constituyó un hallazgo sorprendente el resultado obtenido y orientó la naturaleza viral como el principal agente etiológico y por tanto, catalogarlo como un “*episodio de causa infecciosa*”.

La geografía y el clima de La Habana, propician que la infección viral ocurra durante todo el año, independientemente de ser los meses de temperaturas más frías las de mayor magnitud (Welliver, 2007) lo que junto al aumento de la probabilidad de infección en aquellos infantes susceptibles (Paul Glezen et al., 1986; Charles et al., 2007) y exposiciones adversas durante la etapa prenatal como por ejemplo el tabaquismo (Daya et al., 2015;), pudiera ser la causa de este resultado.

Un elemento importante, que apoyó esta deducción y orientó el origen viral y su tipología fue encontrarnos en franca epidemia de *Influenza A H1N1* durante el 2009 momento en que los niños se encontraban en su etapa de lactantes y de mayor incidencia de sibilancia. Reportes del sistema de vigilancia de las IRA por el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, permitió conocer que teniendo en cuenta las semanas estadísticas (SE) del 2009, en la primera fase de alerta pandémica (SE 17 – 25) correspondiente a los 3 meses de vida de los lactantes de HINASIC (24% sibilantes) fue evidente un predominio del *Rinovirus* (RV) y el virus *Influenza A* estacional (17,9% y 17,3% respectivamente). Mientras que entre las SE 31-34 (fase pandémica) correspondiente a los lactantes con 6 meses de nacido y 50% sibilantes se observó un desplazamiento de la circulación del rinovirus por el *Influenza A H1N1* (pandémico), al detectarse una mayor positividad (Acosta Herrera B et al. 2011).

Entre las semanas 34 - 45 (9 meses de nacidos), se aísla el virus *pandémico* (17%), seguido de *Influenza A H3N2* (46,8%) y los rinovirus (RV) (4,7%) principalmente este último en muestras de pacientes con diagnóstico clínico de bronconeumonía y bronquiolitis (Oropeza Fernández et al., 2011). Apartir de este momento comienza el descenso del virus

pandémico y comienza la detección del *Sinistial Respiratorio Humano* (VSRH) y RV (BolIPK. 2011).

Del 2010 a 2012, los máximos de episodios de sibilancia correspondientes con el primer y tercer año de vida en HINASIC coinciden con el aumento la positividad del VSRH seguido del RV, no siendo despreciable la presencia de este último durante todo el año con una frecuencia alta respecto al resto de los virus aislados (BolIPK. 2011; BolIPK.2013).

Hallazgos similares a los de este trabajo son comentados en el EISL (Mallol et al., 2010), ALSPAC (Henderson et al., 2008; Savenije et al., 2011), Tucson (Taussig, et al., 2003) y la cohorte noruega (Birkhaug et al., 2013) en los que los meses de temperaturas más frías se corresponden con la mayor frecuencia de las sibilancias. Contraria a la cohorte SLAM, España, donde en los meses de temperaturas más calida predominan los episodios de sibilancia para lo cual los investigadores no dan una explicación aparente (Cano-Garcinuño et al., 2013).

Estudios realizados en Italia, Francia y España durante los años 2009 y 2010 detectaron la circulación de similares agentes virales que en La Habana (virus pandémico, RV y VSRH) en los casos de IRA (Pierangeli et al., 2012; Casalegno et al., 2010; Reina et al., 2010).

Dos recientes revisiones sistemáticas y meta-análisis han identificado los agentes virales más frecuentes en muestras de niños con IRAB. El primero conducidos por Turunen durante el 2014 señala que el VSRH y el RV son los virus más frecuentemente aislados en aquellos infantes sibilantes y con bronquiolitis por debajo de los 3 años de edad (Turunen R, 2014) y el segundo trabajo estima un OR: 9,49 y una FAE de 90% de diagnóstico de neumonía por el VSPH en primer lugar seguido por, *Influenza* (OR: 5,10 y FAE 80%), *Parainfluenza*, *Metapneumovirus humano*, *Adenovirus* y finalmente el RV (OR: 1,43 y FAE 30%) (Shi et al., 2015).

#### **4.2.3.3. Severidad**

La dificultad frecuente o continua para lograr el sueño debido a la presencia de la sibilancia fue referida en cuatro de cada diez niños. Aproximadamente siete de cada diez niños sibilantes utilizaron los servicios de urgencia y se interpretan como un episodio severo (77.9% y 64.8% respectivamente) y el 33,8% fueron hospitalizados. El 21% de estos episodios presentaron todas estas condiciones. (Ver Tabla 5)

Es importante tener identificados a aquellos sujetos susceptibles de presentar crisis con riesgo vital, pues esto supone un control y seguimiento más exhaustivo de estos niños, contribuye a establecer pautas muy precisas sobre el uso de medicamentos y recursos sanitarios y obliga a una perfecta coordinación entre los profesionales de atención primaria y secundaria de salud, así como de los servicios de urgencia.

Las cifras elevadas de estos indicadores de severidad, sugieren una evolución no satisfactoria y una gran carga de costes de salud al país y las familias en términos de uso de sistemas de salud y tratamientos. Estos resultados son consistentes con lo reportado en el centro ISAAC de La Habana donde es clasificada dentro de los países con mayor severidad de los episodios (más de 7%) en las edades escolares y adolescencia (Lai et al., 2009).

Varios aspectos pudieran ser la explicación de estos resultados:

1. Contar con un sistema de salud gratuito y accesible sin distinción de raza, color de la piel o credo, pudiera considerarse un factor de gran peso favoreciendo la asistencia a servicios de urgencias;
2. La presencia del PAMI, el que con sus criterios de conducta y manejo del paciente menor de 5 años con sibilancia ejerce una directa influencia sobre todo favoreciendo las hospitalizaciones;
3. Un pobre reconocimiento y manejo temprano de los niños con sibilancia más problemáticos;
4. Una reticencia al diagnóstico del asma en la infancia;
5. Un retraso en la introducción del tratamiento adecuado;

6. La prescripción de medicamentos de dudosa (antileucotrienos) o nula (antibióticos, jarabes para la tos, antihistamínicos) eficacia;
7. Una pobre educación de los padres en el empleo de inhaladores o cámaras espaciadoras (Cano-Garcinuño et al., 2014; Global Asthma Network, 2014).
8. Enfrentamiento por primera vez a un agente viral pandémico en una población no inmunizada pudo ser otro de los factores contribuyentes de la severidad.

Varios trabajos publicados han servido de base para los planteamientos anteriores. Medina Valdéz y Pérez Meneses, implementan una intervención con resultados satisfactorios luego de la identificación de la prescripción médica de antitusígenos, expectorantes (43%) y antibióticos (36%) en niños con IRA (Medina Valdéz y Pérez Meneses, 2003). Otro estudio identifica en 300 médicos el inadecuado diagnóstico de “reforzamiento pulmonar” ante los cuadros de IRA y la indicación inadecuada de antibióticos (65%) (Justo, I et al., 2004). Mientras que, García Hernández y col., identifican en médicos generales integrales recién graduados una insuficiente y casi nula enseñanza de imagenología pediátrica durante la carrera de medicina (García Hernández et al., 2012).

La presencia de un Programa Nacional de asma desactualizado, ausencia de Guías basadas en la evidencia para el manejo de la sibilancia o asma y la realización de cursos provinciales de actualización de enfermedades respiratorias en la edad pediátrica anuales con bajas posibilidad de matriculas y poca replicación del mismo en la atención primaria, pudieran ser otros elementos importante a tener en cuenta.

El objetivo de introducir el tratamiento profiláctico en lactantes de alto riesgo (palivizumab) o comenzar ante los casos de sibilancia recurrente o asma el tratamiento cuando aparecen los primeros síntomas es claro y así se ha establecido en todas las guías de tratamiento publicadas (GINA, 2015; British Thoracic Society, 2014). Sin embargo, su capacidad para modificar la historia natural del asma aún no se ha demostrado totalmente, de ahí otro escalón a ser objeto de estudio en el futuro por la implicación de la sibilancia precoz en el desarrollo de enfermedades respiratorias crónicas (Cano-Garcinuño et al., 2013).

Cifras inferiores de severidad a las de este trabajo son reportadas en estudios realizados en Latinoamérica donde posiblemente factores relacionados con las condiciones socioeconómicas, ambientales, estilos de vida, la accesibilidad y la no gratuidad de la salud pudieron ser la explicación. En Brasil, dos estudios el primero realizado en Porto Alegre y el segundo en Cuiabá, Estado de Mato Grosso, declaran entre 41,3% y 58% de atenciones en servicios de urgencia y 13% de hospitalización (Oliveira Costa et al., 2013; Rosa et al., 2013). Mientras que en el EILS, 32.2% de los niños con sibilancias recurrentes tenía 7 o más episodios (32.3% en Iberoamérica y 31.8% en Europa), 71% refería visitas a urgencias (74% en Iberoamérica y 55% en Europa) y 26.8% de ingresos (28.4% en Iberoamérica y 14.2% en Europa) (Mallol et al., 2010).

#### **4.2.3.4. Enfermedades diagnosticadas**

Seis de cada diez niños (58.9%) presentaron bronquiolitis, diagnóstico médico más frecuentemente emitido ante la sibilancia, seguido del asma (47,3%) y la neumonía/bronconeumonía (39%). (Ver Tabla 6)

Ser la bronquiolitis el diagnóstico médico más reportado ante el episodio de sibilancia, revalida el concepto propuesto por Mc Connachie en 1983, (Connachie, 1983). Las comparaciones con otros trabajos se han hecho difíciles ya que los criterios clínicos para definir la enfermedad difieren según los autores y con frecuencia se incluyen en los estudios bronquiolitis y asma del lactante de forma indiferente o generalmente los estudios de incidencia sólo incluyen los que requieren hospitalización y son muchos los casos de bronquiolitis leve que son resueltos en atención primaria por lo tanto, no son tenidos en cuenta. No obstante, las estimaciones observadas fueron similares al estudio de Tucson (60%) (Taussig et al., 2003), y superior a la incidencia internacionalmente emitida, donde aproximadamente un 20% de las atención médicas durante el primer año de vida son por una bronquiolitis aguda (Midulla et al., 2010; Nair et al., 2010; Birkhaug et al., 2013). El propio diseño utilizado en HINASIC pudo contribuir a este resultado.

El diagnóstico médico de asma fue el segundo más frecuente, prácticamente en la mitad de los infantes. El pensamiento clínico y el diagnóstico de la enfermedad a estas edades de la vida, pese a que el diagnóstico es en extremo difícil producto de la existencia de múltiples condiciones que se manifiestan con disnea, tos y sibilancia (Kliegman et al., 2015) pudo deberse a: la expansión del conocimiento de los criterios diagnósticos en el preescolar (Castro-Rodríguez et al., 2000; Martínez et al., 1995; Guilbert et al, 2004) aplicados en la práctica médica desde hace algunos años en Cuba (MINSAP,1999); la presencia de múltiples guías internacionales para el manejo del asma en el preescolar (GINA, 2015; British Thoracic Society, 2015) y el conocimiento de altas prevalencias de asma en La Habana en edades escolares, adolescentes y adultos junto a un elevado antecedente familiar de enfermedades atópicas y asma. (Venero et al., 2009; Varona Pérez et al., 2014)

Contrario a HINASIC incidencias inferiores son hallada en EISL (Mallol et al., 2010) y en otro estudio realizado en población infantil brasileña de dos años de edad (2,7%) (Bouzas et al., 2012). Probablemente el uso del término, “bronquitis”, al referirse al asma en niños provocó un sesgo adicional en la valoración epidemiológica y contribuyó a un infradiagnóstico en estos estudios (Wandalsen et al., 2009).

La neumonía ocupó el tercer diagnóstico médico. Cifras similares a este trabajo fueron encontradas por países desarrollados en los que se calculan se presenta entre 20% y 39% (Forster et al., 2004). Cifras inferiores fueron descritas en Tucson, Arizona y en Carolina del Norte, donde aproximadamente el 7,4% de los niños padeció neumonía durante los primeros 3 años de vida (Castro-Rodríguez et al., 1999).

#### ***4.2.4. Factores asociados a los patrones de sibilancia***

##### ***4.2.4.1. Análisis bivariado***

De un total de 73 variables a procesar, 43 resultan ser significativas estadísticamente durante el análisis bivariado según los fenotipos sibilantes: (Ver Tabla 7)

- Características prenatales, sociodemográficas y APF: sexo, ingreso mensual en el hogar, ocupación de la madre, tipo de familia, estado nutricional durante el embarazo, uso de antibiótico durante el embarazo, madre adolescente, LME, tener hermanos mayores, algún APF de asma, APF en madre, padre y hermanos, algún APF de rinitis alérgica, APF en madre, padre y hermanos, algún APF de dermatitis atópica, además de en madre, padre y hermanos.
- Antecedentes personales de: siete o más IRAA, neumonía/bronconeumonía, antecedente de eccema, rinitis, sospecha a alergia a picadura de insectos, reacciones adversas a alimentos, uso de antibióticos, uso de antibiótico menos de 1 mes antes del episodio, uso de kogrip o paracetamol.
- Condiciones ambientales y del estilo de vida: percepción de mal estado de la vivienda, hacinamiento, ventilación no adecuada, presencia visual de moho/humedad, cocina en misma habitación del niño, consumo de vegetales, consumo de frutas, fumadores en la vivienda, madre fumadora, acudir a casa de cuidadoras o círculos infantiles, presencia de vectores y roedores.

#### **4.2.4.2. Análisis multivariado**

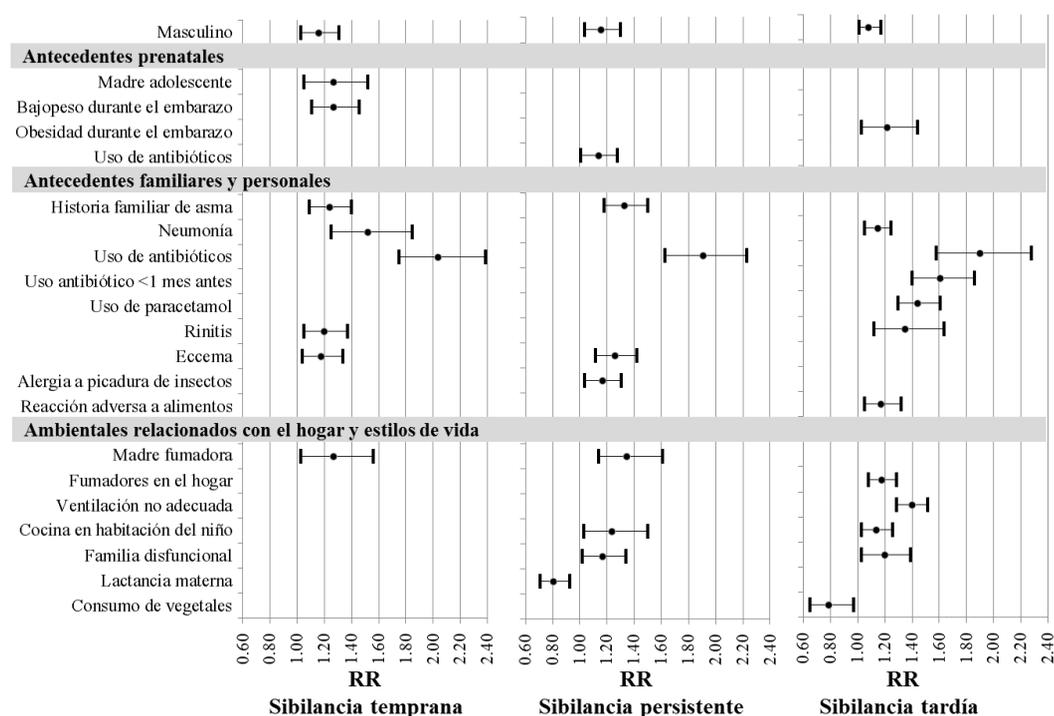
Se incluyeron algunas variables que por su reconocida relación con el tema resultan de interés (tener hermanos mayores y percepción de contaminación ambiental), quedando en el modelo finalmente: (Ver Tabla 8, 9, 10 y Figura 8)

*Sibilancia temprana:* El principal factor de riesgo fue el uso de antibiótico (RR: 2,04; 1,75-2,39), el 87,2% fueron sibilantes. Le siguen en orden de importancia: antecedentes de neumonía/bronconeumonía, madre fumadora, madre bajo peso durante el embarazo, madre adolescente, antecedente patológicos familiares (APF) de asma, antecedente patológicos personal (APP) de eccema, rinitis y ser varón.

*Sibilancia persistente:* Se presentó en el 87,7% de los niños que usaron antibiótico y representaron 1,91 veces más riesgo de tener sibilancia que los que no los usaron. Madre fumadora, APF de asma, APP de eccema, cocina en la habitación del niño, familia

disfuncional, APP de alergia a picadura de insectos, ser varón y uso de antibióticos durante el embarazo fueron el resto de los factores de riesgo identificados. La LME se comportó como un factor protector (RR: 0,81; 0,71-0,93).

*Sibilancia Tardía:* El uso de antibióticos fue el factor asociado de mayor connotación (RR: 1,90; 1,58-2,28), seguido de uso de paracetamol (RR: 1,44; 1,30-1,61) y vivir en hogares con ventilación no adecuada (RR: 1,40; 1,29-1,52). Continúan los APP de rinitis, antecedente prenatal de la madre obesa durante el embarazo, familia disfuncional, fumadores en el hogar, diagnóstico médico de reacciones adversas a alimentos, APP de neumonía/bronconeumonía, cocina en la habitación del niño, ser varón. Consumir vegetales fue un factor protector (RR: 0,79; 0,65-0,97). Consumir antibiótico < 1 mes antes del episodio fue un importante factor asociado al debut de la sibilancia a los 3 años de edad (RR: 1,61; 1,40-1,86).



**Figura 8. Factores asociados a los patrones de sibilancia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

La investigación ha permitido conocer que diferentes factores de riesgo están asociados a cada patrón estudiado, aunque varios de ellos mostraron algún grado de coincidencia. El interés tomado por saber los factores que intervienen en la ocurrencia de sibilancia durante el primer año y la posterior ausencia de este signo, su debut en etapas posteriores o su

persistencia en el tiempo fueron las interrogantes que dieron pie a este análisis, justificado principalmente por la relación de fenotipos sibilantes y el asma futura (Duijts et al., 2015).

### ***Sexo masculino***

El riesgo incrementado en varones respecto a las hembras fue detectado en todos los patrones identificados, elementos aclaratorios para dar respuesta a este hallazgo fueron referidos en el presente trabajo. Similares resultados son encontrados en la amplia bibliografía consultada (Chen et al., 2012; Rosa et al., 2013; Azad et al., 2016).

### ***Factores prenatales***

El embarazo es un periodo crítico en el desarrollo del ser humano y alteraciones ocurridas intra-útero pueden encabezar la programación a largo plazo de la vía aérea, los pulmones y las funciones inmunes (Kabesch, 2016).

### ***Estado nutricional de la madre durante el embarazo***

En cada fenotipo sibilante estuvo presente algún antecedentes materno como factor asociado, siendo congruente con los resultados emitidos en otros estudios (Zugna et al., 2015; Beckhaus et al., 2015).

El más reciente meta-análisis (Zugna et al., 2015) luego de analizar 14 cohortes de nacimientos realizadas en Europa posteriores a 1990 y constituida por 85 509 participantes, resumen que la prevalencia de sobrepeso y obesidad antes del embarazo están asociados con un incremento del riesgo de sibilancia alguna vez (sobrepeso RR 1.08; 1.05–1.11 y obesidad RR 1.12; 1.08–1.17). Sugieren los autores que las alteraciones epigenéticas aún no identificadas deberán en un futuro aportar las respuestas a este tema (Rastogi et al., 2013).

Respecto al antecedente de *madre con bajo peso durante el embarazo* la inadecuada calidad y cantidad de la dieta materna es un factor relacionado con la presencia del estado nutricional por defecto en la madre (Beckhaus et al., 2015).

Por tanto, no fue casual que aquellas madres con desnutrición o bajo peso durante el embarazo en HINASIC también presentaran anemia por déficit de hierro (46%), lo que pudiera explicar el inicio temprano del episodio.

En ALPAC, donde hay una similitud de los fenotipos establecidos en este estudio, se analizan las concentraciones de varios micronutrientes en sangre de cordón umbilical y los fenotipos sibilantes. El selenio y el hierro sugieren una relación con los patrones de sibilancia, altas concentraciones se corresponden con baja prevalencia de sibilancia transitoria pudiendo contribuir beneficiosamente en el crecimiento de las vías respiratorias del feto, mientras que una asociación negativa del selenio y la sibilancia persistente pudieran reflejar un factor protector para la hiperreactividad bronquial (Shaheen et al., 2004).

En fechas recientes Beckhaus y col., publican un meta-análisis luego del análisis de 32 estudios (29 estudios de cohorte) y concluyen que el mayor consumo durante el embarazo de vitamina D, vitamina E, zinc, calcio, cobre, magnesio, vegetales y dieta mediterránea se asocia con un menor desarrollo de sibilancias y enfermedades atópicas en la infancia. (Beckhaus et al., 2015)

Los trabajos respecto a los tipos de nutrientes sugeridos a introducir durante el embarazo aún no son concluyentes, por lo que futuros estudios deberán producir avances en este campo en los próximos años (Kremmyda et al., 2011) por lo que, actualmente pese a los beneficios que pudiera proporcionar una dieta de exclusión en aquellas madres donde la probabilidad de atopia en sus descendientes es elevada, se proscribire este tipo de indicación (Revelas y Katasos, 2012).

El antecedente de *consumo de antibiótico durante el embarazo* fue otro de los factores asociados identificados a la persistencia de la sibilancia. La alteración de la microbiota del canal del parto por el consumo de antibióticos materno expresado por Ledger y Blaser al igual que las alteraciones en la microbiota del meconio pudiera explicar los resultados obtenidos (Ledger y Blaser, 2015; Gosalbes et al., 2013) aun siendo necesario profundizar los estudios en este tópico.

Similitud de los resultados de HINASIC son encontradas en las conclusiones de las más recientes cohortes, revisiones sistemáticas y meta-análisis las que declaran un riesgo entre 1.11 y 1.92 veces mayor de padecer sibilancia o asma ante madres prescritas con

antibióticos. Otro resultado encontrado por estos estudios es que la asociación se hace más fuerte cuando el uso del antibiótico es durante el primer trimestre del embarazo siendo sus principales causas las infecciones respiratorias, la corioamnioitis, y las infecciones urinarias (Popovic et al., 2015; Zhu et al., 2016; Castro-Rodríguez et al., 2016). No haber explorado variables similares en HINASIC no permite una profundización del análisis, por lo que se proponen su inclusión en futuros trabajos.

La variada heterogeneidad en los estudios y la presencia de no asociaciones en muchos de ellos sugiere la necesidad de fomentar estudios longitudinales por lo que es un hallazgo no suficientemente estudiado (Popovic et al., 2015; Zhu et al., 2016; Castro-Rodríguez et al., 2016).

La *madre adolescente* al nacimiento de su hijo fue un factor relacionado con la sibilancia temprana. Factores desfavorables de la esfera económica, cultural, y biológica ya comentados pudieran justificar los resultados obtenidos (OMS, 2009; Gómez C, 2003).

HINASIC obtuvo resultados consistentes con la amplia literatura consultada (Martínez et al., 1992; Sherriff et al., 2001, Moin et al., 2015; Paloma et al., 2015; Haerskjold et al., 2016). En madres iraníes el riesgo identificado se incrementó hasta seis veces más en niños con sibilancia y asma entre las edades de 3 a 4 años cuyas madres tenían edades por debajo de los 20 años (Moin et al., 2015). Una investigación danesa, con el objetivo de identificar los factores de riesgo de hospitalización luego de una infección por VSR, estudió una cohorte de base poblacional con seguimiento por 24 meses de un total de 421 943 niños, los que fueron divididos en cinco grupos basados en la edad gestacional (23–32, 33–35, 36, 37–41 y 42–45 semanas), y se corrobora que varios factores están relacionados, pero en todos la edad materna joven estuvo presente (Haerskjold et al., 2016).

Otra condición que merece un comentario es el hecho de ser las madres adolescentes de este trabajo las niñas nacidas durante la década del 90´ en el denominado “periodo especial”, caracterizado por años de severa depresión económica en la que el aumento de las infecciones, el stress, la contaminación ambiental y la disminución de la disponibilidad

de alimentos, estuvieron presentes (Garfield y Santana, 1997; Rodríguez-Ojea et al., 2002) pudiendo conjeturar que alteraciones a nivel epigenético pudieron influir en los resultados actuales.

Una reciente publicación cubana del estudio ecológico realizado en dos municipios uno rural y otro urbano (Fomento y San Juan y Martínez) entre los años 2003-2004, en el que se relacionan las enfermedades alérgicas y el periodo de depresión económica, los autores identifican una asociación negativa entre ambas condiciones en los escolares estudiados. Concluyen que bien pudiera ser el resultado de algunos efectos inmunoreguladores de una interrelación sinérgica entre la infección y la desnutrición en el desarrollo de las enfermedades atópicas (van der Werff et al., 2012). Lo cierto es que, al analizar los resultados de HINASIC y van der Werff y col. amboa realizados en población similar, y con una mirada longitudinal, la hipótesis epigenética cobra mayor fuerza y aumenta el interés por la investigación en este campo.

### ***Antecedentes familiares y personales***

#### *Antecedentes familiares de asma*

Cualquier susceptibilidad genética a la atopia y al asma ejerce un efecto fenotípico temprano, provocando patrones diferentes de sibilancia que comienzan casi al nacer (Cono-Garcinuño et al., 2013). Por tanto, el antecedente familiar de asma y su rol en el riesgo de sibilancia y síntomas de asma no fue un resultado inusual, siendo visualizados en la extensa documentación existente, no requiriendo una mayor discusión (Tischer et al., 2011; Vrijheid et al., 2012; Bousquet et al., 2013; Castro-Rodríguez et al., 2016; Kabesch, 2016) además de corroborar su relevancia como factor de riesgo y su presencia dentro de los criterios mayores del índice predictivo de asma (Castro-Rodríguez et al., 2000; Guilbert et al., 2004).

#### *Antecedentes personales*

La *IRAB* ocurrida en el primer año de la vida fue un importante factor asociado en la sibilancia temprana y tardía. Los resultados obtenidos son congruentes con la abundante evidencia científica existente (Wesley, 1991; Castro-Rodríguez et al., 2008; Lodge et al.,

2014; Chan et al., 2015). Las hipótesis sobre el rol de los virus en el debut de la sibilancia o asma tratan de explicar esta asociación (Martínez, 2009).

Sesenta y dos niños surafricanos de 1 a 7 años de edad fueron seguidos luego de la hospitalización por neumonía. La tos y la sibilancia recurrente por más de 6 meses ocurrió en el 85% de la cohorte, lesiones peribronquiales y parenquimatosas comprobadas radiológicamente persistieron en el 53%, y en un tercio de los niños presentaron problemas en la función pulmonar (Wesley, 1991).

En el MACS, con el objetivo de identificar longitudinalmente fenotipos sibilantes y sus factores de riesgo, luego de utilizar el análisis de clase latente e identificar 5 fenotipos, declaran tener en común el antecedente de IRAB como uno de los principales factores de riesgo para la aparición de la sibilancia temprana y persistente pudiendo aparecer en los casos de mayor severidad un daño pulmonar (Lodge et al., 2014).

La *rinitis* es un síntoma frecuentemente encontrado durante los primeros años de la vida, presente tanto de las IRAA (catarro común, sinusitis, rinofaringitis, y la alergia) como las IRAB (Ciria-Martín et al., 2012; Beigelman et al., 2014; Álvarez Carmenate et al., 2010).

El no hacer una diferenciación entre una rinitis aguda y recurrente, ni la realización del estudio celular del moco hace que el análisis de este factor incluya tanto la causa infecciosa como alérgica. La alta presencia de IRAA acompañando a la sibilancia en los niños de este trabajo, más del 94%, no asombró a que seis de cada diez niños presentaran rinitis y por tanto, pensar en predominio de la etiología infecciosa, aunque no se pudo descartar el origen alérgico y la co-infección bacteriana.

Los resultados de HINASIC no discrepan con la literatura consultada de varias cohortes (Sherrill et al., 2005; Shaaban et al., 2008; Rochat et al., 2010). En Tucson más del 80% de sus infantes con rinitis acompañaron a las IRAB y fue considerada un factor predictivo independiente de tos recurrente, sibilancia, y de sibilancias sin tos recurrente (Sherrill et al., 2005), además fue incluida como un elemento importante del índice predictivo de asma por su significativo papel en el desarrollo de la enfermedad, aunque se toma en

cuenta cuando su origen es la atopia (Martínez et al., 1995; Castro-Rodríguez et al., 2000; Gilbert et al., 2004).

La perpetuidad de los síntomas de rinitis está influida por los factores medio ambientales intradomiciliarios, los que pudieran como un círculo vicioso mediar en la ocurrencia de síntomas de asma y enfermedades alérgicas (Lina et al., 2016). En MAS se reporta casi 4 veces más riesgo de desarrollar sibilancia durante la adolescencia en los niños con rinitis en los primeros 5 años de vida (Rochat et al., 2010), mientras que en la Encuesta Nacional de Respiratorio de la Comunidad Europea I y II en adultos, la rinitis predice al asma de aparición adulta con OR que van desde 2,7 para la rinitis no alérgica a 3,5 para la alérgica (Shaaban et al., 2008).

Actualmente, las guías de asma, consideran la rinitis alérgica y el asma como una misma enfermedad en la que solo el órgano de choque es diferente y por tanto, el manejo y evolución dependen en gran medida del control que se alcance (GINA, 2015; Guía británica, 2015).

*Antecedentes personales de algunas enfermedades alérgicas:* factor asociado al debut en todos los patrones de sibilancia, pero no influyen de igual manera, siendo consecuente con la hipótesis de la “marcha alérgica”.

La trascendencia que se les confieren hace que sean consideradas importantes predictores de asma, similar a lo sucedido con el antecedente de historia familiar de asma. El antecedente de síntomas de eccema en el niño ha sido ubicado como criterios mayores mientras que la rinitis alérgica y la sensibilización a los alimentos se ubica dentro de los criterios menores (Castro- Rodríguez et al., 2000; Guilbert et al., 2004).

La alergia a picadura de insectos, ha sido un antecedente poco utilizado en estudios previos de cohorte como variable o cofactor relacionada con la sibilancia, la ausencia o poca presencia de este vector en los lugares de realización de la mayoría de las cohortes más reconocidas, pudiera ser la causa de su exclusión. Sin embargo, en el trópico es muy frecuente la presencia de mosquitos y hormigas lo que hizo fuera incluida en este trabajo. Para sorpresa de los investigadores, constituyó una variable independiente para la

sibilancia persistente, lo que sugirió una causa potencial de sensibilización cutánea asociada a los síntomas respiratorios en los niños pequeños que es digno de estudio en el futuro. Una de las limitaciones de los resultados expuestos es que se desconoce cuáles insectos en particular pueden impulsar esta asociación, ello obliga a considerar un nuevo examen en estudios posteriores, ya que puede proporcionar una exposición reversible de las sibilancias y el asma si se demostrara una asociación causal.

Los resultados obtenidos son congruentes con los hallazgos de estudios genéticos (CSGA, 1997) y epidemiológicos, referente a la presencia o no de determinada EA y los fenotipos o patrones sibilantes (Simpson et al., 2010; Garden et al., 2013; Roberts et al., 2012). Las cohortes MAAS, Isle of Wight y CAPS, luego de utilizar diferentes procedimientos estadísticos para la identificación de fenotipos de atopia, demuestran que ella está estrechamente relacionado con la edad; cada área geográfica presenta diferentes alérgenos sensibilizadores (inhalados y alimentos) pudiendo variar la magnitud del debut de determinada EA y por último, que a pesar de todos los patrones atópicos estar relacionados positivamente con el asma, el riesgo que aportan no siempre es el mismo (Simpson et al., 2010; Roberts et al., 2012; Garden et al., 2013).

#### *Uso de medicamentos*

HINASIC encontró asociación entre el *uso de antibiótico* y los fenotipos de sibilancia similar a lo comentado en otros estudios (Azad y Kozyrskyj 2012; Sun et al., 2015; Pitter et al., 2016), luego de incluir en el análisis el ajuste por las infecciones respiratorias comunes y el consumo de antibióticos < 1 mes del debut de la sibilancia, este último solo para el análisis al tercer año de vida, sugeridos por el meta-análisis conducido por Penders y col. (Penders et al., 2011). Una limitación reconocida es la no inclusión en el cuestionario de la pregunta sobre la familia de antibiótico utilizado durante estas etapas de la vida, a juicio de los investigadores en el momento de su confección no se consideró relevante este dato, cosa que no nos ha impedido hacer una profundización en el análisis y debe ser tenido en cuenta en futuros trabajos.

Azad y Kozyrskyj en su estudio en niños sin predisposición genética, encuentran una estrecha relación entre la exposición a antibióticos a temprana edad, capaz de modificar la composición y diversidad de bacterias intestinales, con un riesgo aumentado para el desarrollo de asma en la niñez independientemente de si la exposición ocurre *in útero*, en el periodo neonatal o a través de la leche materna (Azad y Kozyrskyj 2012).

Un estudio multicéntrico realizado en tres países europeos luego de examinar la asociación entre el uso de antibióticos terapéuticos específicos en el primer año de vida y el desarrollo de sibilancias a los 36 meses entre los niños con un mayor riesgo de sensibilización alérgica. Concluyen que, sólo el uso de macrólidos en el primer año de vida se asoció con el aumento de riesgo de sibilancias a los 36 meses en 1,09 (1,05-1,13) veces, después de ajustar por sexo, nivel socioeconómico, periodo de lactancia > 6 meses, la exposición al humo del tabaco, los antecedentes familiares de asma, y la infección respiratoria (Sun et al., 2015).

Pitter y col., conducen una cohorte de nacimientos basada en la población, utilizando datos de 143 163 niños nacidos entre 1995-2011 en Friuli-Venezia Giulia, Italia. La hipótesis planteada de si el uso de antibióticos en el primer año de vida impactaba en el asma tratada ( $\geq 2$  fármacos antiasmáticos en un período de 12 meses) fue verificada. El consumo de antibióticos en el primer año de vida aumentó el riesgo de asma de nueva aparición [RR: 1,51 (1,48-1,54)] con una relación dosis-respuesta ( $p$ -tendencia <0,001). El riesgo fue mayor para el asma identificada a los 13-35 meses de vida [RR: 2.07 (2.00-2.14)], entre los 36-71 meses [RR: 1.17, (1.14-1.21)] y a  $\geq 72$  meses [RR 1,15 (1,08 - 1,22)] (Pitter et al., 2016).

No obstante a la cantidad de literatura disponible, la cuestión sigue polémica dada la elevada heterogeneidad encontrada en los meta-análisis (Popovic et al., 2015; Zhu et al., 2016; Castro-Rodríguez et al., 2016) sugiriendo los autores la necesidad de más cantidad de estudios longitudinales futuros.

El uso del *paracetamol* fue un factor asociado a la sibilancia tardía luego del ajuste por infecciones durante el primer año de vida. El haber utilizado diferentes patrones de

sibilancia durante esta etapa de la vida nos ha permitido conocer que no en todos los momentos este factor tiene igual connotación. Aunque los estudios que han tratado este tema no son aún concluyentes (Cheelo et al., 2015) por condiciones similares al uso de los antibióticos (Rodríguez et al., 2006; Perdikidis, 2013), los resultados de este trabajo permiten endosar la lista de estudios donde la asociación es encontrada (Etminan et al., 2009; Farquhar et al., 2010; García-Marcos et al., 2010).

### ***Ambiente relacionado con el hogar y estilos de vida***

La exposición al *humo ambiental de tabaco* (HAT) fue un factor de riesgo para todos los patrones. El riesgo para desarrollar una sibilancia temprana y persistente estuvo relacionado con el antecedente de la madre fumadora durante su vida, mientras que en la sibilancia tardía fue la existencia de cualquier fumador en el hogar.

Contrario a lo que debía acontecer, las madres luego de ser fumadoras y haber eliminado esta adicción durante el embarazo (59%), por conocer el riesgo que representaba para sus hijos, retomaron la adicción luego del nacimiento, no suprimiendo el consumo ante hijos con fuertes antecedentes de vulnerabilidad respiratoria tales como: distress respiratorio al nacimiento (aproximadamente 12%) y antecedentes familiares de asma y enfermedades alérgicas (más de 80%); lo cual pudo ser el detonante del debut de la sibilancia desde los primeros meses de la vida y su persistencia, a lo que hay que añadir la impronta reconocida del antecedente del tabaquismo en la descendencia ya demostrado a través de la epigenética (Kabesch, 2016).

El inicio tardío de la sibilancia pudo estar relacionado a que infantes con menores antecedentes de vulnerabilidad respiratoria pudieron necesitar un mayor tiempo de exposición al HAT para que como elemento irritante de la vía aérea provocara el episodio. Este resultado es indicativo de diferentes momentos en que este irritante comienza a manifestar un daño, por lo que deberá ser un tema a tenerse en cuenta para futuros estudios.

La amplia revisión de este tema ha demostrado la coincidencia de los resultados de HINASIC y el resto de las referencias (Frígulsa et al., 2009; Suzuki et al., 2009; Tsai et

al., 2010; Savón et al., 2012; Gonzalez-Barcala et al, 2013). Solo para citar algunos: en la cohorte AMICS la exposición prenatal se asoció con asma precoz e IRAB y la posnatal con sibilancias y asma tardía (Frígulsa et al., 2009). Gonzalez-Barcala luego de enrolar a 20,000 niños y adolescentes españoles encuentra asociación entre el HAT y una alta prevalencia de síntomas de asma, particularmente si la madre o ambos padres fuman (Gonzalez-Barcala et al., 2013). En el continente asiático, se hace referencia al riesgo postnatal del HAT en la presencia de la neumonía, la bronquitis y la sibilancia en niño menor de 5 años. (Suzuki et al., 2009; Tsai et al., 2010) y dos recientes meta-análisis concluyen que el tiempo de la exposición al HAT aumenta el riesgo para la sibilancia entre el 30% a 70% y asma entre 21% a 85% (Burke et al., 2012) y el tabaquismo materno induce sibilancia y asma fundamentalmente en los primeros años de la vida (Silvestri et al., 2014).

Resultó interesante que el *cocinar en la habitación del niño* se consideró un factor asociado para la sibilancia sin distinción entre los tipos de combustibles utilizados (gas manufacturado o la electricidad), permitiendo interpretar que ambos tuvieron un peso similar en el desarrollo de la misma. El uso actual de gas manufacturado y la electricidad como combustibles domésticos en los hogares cubanos, luego de la revolución energética (Arrastra et al., 2006), justifican que a diferencia de HINASIC en estudios realizados en años anteriores el gas, la leña y el queroseno fueran factores de riesgo para la sibilancia y el asma (Varona Pérez et al., 2014).

Hoy se conoce la existencia de una relación entre los campos electromagnéticos y la presencia de alergias e hipersensibilidad (Hagström et al., 2013) y otros daños a la salud provocados por el crecimiento de determinadas colonias bacterianas (Jamieson et al., 2006) y fúngicas (Jamil et al., 2012) tema de reciente comienzo de estudio en La Habana (Anaya et al., 2015) y que pudieran explicar los resultados obtenidos. Evidencias que merecen futuros estudios.

Los contaminantes contenidos en el gas manufacturado es un tema más estudiado. La Organización Mundial de la Salud considera la presencia de las cocinas de gas en el hogar

una de las principales fuentes de contaminantes del aire interior donde una compleja mezcla de subproductos y otros compuestos, tales como el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) o partículas ultra-finas son emitidos a la atmósfera interior (WHO, 2013). Su uso en espacios mal ventilados puede experimentar picos de exposiciones de dióxido de nitrógeno, superiores a las reportadas por las guías de la calidad del aire interior dictadas en el 2010 (Delgado-Saborit, 2012).

No obstante, se ha evaluado la asociación entre exposición a los actuales niveles de NO<sub>2</sub> en interiores o la presencia de aparatos de gas con la salud respiratoria en los niños (Heinrich, 2011; Esplugues et al., 2013) y los resultados son heterogéneos y limitados por lo que, los resultados de HINASIC están junto a los trabajos donde las asociaciones son encontradas. Pero serán necesarios estudios que profundicen en este campo para juzgar una posible relación causal.

La *ventilación no adecuada del hogar* fue otro factor relacionado a la sibilancia tardía. Es reconocido por varios investigadores que altas concentraciones de irritantes, endotoxinas y agentes aerobiológicos (virus, bacterias, ácaros y hongos), en el interior de la vivienda condicionadas por la poca ventilación, pudieran contribuir a la transmisión, en la sensibilización alérgica e hiperreactividad bronquial y propiciar al debut de la sibilancia en etapas posteriores al primer año, donde aumenta el diagnóstico de sibilancia y asma alérgica (Mendel et al., 2011; Lynch et al., 2014; Patelarou et al., 2015). Varios enfrentamientos con los alérgenos y aumento de la sensibilización con la edad provocan una manifestación clínica evidente, lo que pudiera explicar el inicio tardío (Calderón MA et al., 2014).

No haber realizado prueba cutánea por punción o determinación de IgE específica en edades inferiores a los tres años impidió visualizar el aumento de la sensibilización con la edad en HINASIC. No obstante, el predominio de la sibilancia no atópica respecto a la atópica (40% vs. 22,3%) y la presencia de un 59% de sensibilización e IgE total positiva en la sibilancia temprana y persistente vs. 70% de ambos parámetros en la sibilancia tardía hacen suponer que la probabilidad de la etiología atópica fuera más frecuente en el patrón

tardío. La identificación intradomiciliaria de aeroalergenos (Rojas et al., 2008) y la comprobada atopía en niños cubanos (Reyes-Zamora et al., 2012), pudieran ayudar también a la comprensión de estos resultados.

#### *Familia disfuncional*

La presencia de stress, ansiedad, depresión, violencia, conductas antisociales y alcoholismo, son elementos presentes en una familia disfuncional aunque no todos pueden concurrir al mismo tiempo (Herrera y Patricia, 1997). La presencia de asociación ante las sibilancias de peor compromiso clínico (persistentes y tardías) en este trabajo son congruentes con lo reportado por dos meta-análisis recientes en los que el stress prenatal en cuidadoras y la sibilancia de inicio temprano (durante los 3 primeros años de la vida) y persistente son descritos (Yamamoto y Nagano, 2015; Van de Loo et al., 2016).

Igualmente se ha demostrado por Ehrlich y col., como los síntomas depresivos de los padres y la disfunción familiar se asocian a la actividad de los eosinófilos en los niños con asma, aún luego de controlar las co-variables demográficas y biomédicas. Por lo que, lograr cambios positivos en el funcionamiento familiar provocan una disminución en la actividad de los eosinófilos, y contribuyen al mejoramiento de los procesos inflamatorios que afectan la función de las vías respiratorias. (Ehrlich et al., 2015)

#### *Factores protectores*

La *lactancia materna exclusiva* protegió a los niños con sibilancia persistente. El reconocimiento internacional de su elevado beneficio para la salud justifica los resultados obtenidos (Kramer et al., 2012; Victora et al., 2016) junto a trabajos que demuestran su carácter protector ante la sibilancia. Simons y col., incluye 10 estudios de cohortes prospectivas con 35 411 participantes, durante un meta-análisis, concluyen que tanto la LME (OR 0.69; 0,58-0,83) como mixta (OR 0.53; 0,41-0,68) son factores protectores de sibilancia y asma a las edades entre 7-9 años, y solo la LME (OR 0.75; 0,61-0,93) lo es entre los 4 a 6 años de edad (Simons et al., 2011).

Dogaru y col., en fecha reciente luego de una revisión sistemática y meta-análisis obtienen, OR=0,78 (0,74-0,84) en 75 estudios analizando “asma alguna vez,” OR: 0,76

(0,67-0,86) en 46 estudios analizando “asma reciente” y OR: 0,81 (0,76-0,87) en 94 estudios analizando alguna “enfermedad sibilante”. Luego estratificar por edades, se encontró una fuerte asociación negativa entre 0-2 años de edad, disminuyendo con el tiempo (Dogaru y col., 2014).

El *consumo de vegetales*, fue identificado como un factor asociado negativamente a la sibilancia tardía. El haber obviado en el cuestionario preguntas que explorarán la cantidad de las porciones ingeridas, el tipo de procesamiento (crudo o cocinado) y el tipo de alimento, no permitieron una mayor profundización de este factor, pudiendo ser una limitación del estudio.

No obstante, los resultados obtenidos comparte similitud con el grupo de trabajos que durante los tres más recientes meta-análisis encuentran asociación negativa a diferencia de los otros estudios incluidos que refieren no encontrarla. La conclusión es que aún no existe un resultado consistente, la presencia de limitaciones reconocida por los autores pudieran ser una explicación, por lo que se siguen necesitando continuar profundizando esta línea de investigación (Seyedrezazadeh et al., 2014; Lv et al., 2014; Hosseini et al., 2017).

Seyedrezazadeh y col. evalúan solo dos cohortes y el resto son estudios transversales, siendo su fundamental reconocida limitación. Detectan asociación negativa entre el consumo de vegetales tanto crudo como cocinados en infantes menores de 11 años y el riesgo de sibilancia [RR=0,83; (0,74–0,93); P heterogeneidad <0.001], existiendo una mayor significación en determinado grupo de alimentos (manzana y cítricos) (Seyedrezazadeh et al., 2014).

Hosseini y col. incluyen a 58 estudios. Los resultados sugieren que elevado consumo de frutas y vegetales pudieran tener un efecto beneficioso en la sibilancia y el asma. Sin embargo, en varios trabajos no se obtienen similares resultados. Necesitándose más estudios de pruebas de laboratorios para identificar los mecanismos biológicos responsables de los efectos de la ingesta de frutas y hortalizas en el desarrollo y manejo del asma. (Hosseini et al., 2017).

### ***Análisis de otros factores***

Varios factores asociados a la sibilancia y síntomas de asma que fueron identificados en otros estudios no tuvieron una connotación importante en este trabajo luego del análisis multivariado, por ejemplo: Tener hermanos mayores, contaminación ambiental y las infecciones gastrointestinales (geo-helminos, *H. pylori* y *T. gondii*) (Benido et al., 2004). Probablemente el elevado nivel educacional de la población pudo influir en estos resultados e igualmente el realizar el estudio en una zona eminentemente urbana.

Otro elemento a considerar es el origen fundamentalmente infeccioso de la sibilancia en esta etapa de la vida vs. origen atópico lo cual pudo mediar en que la asociación negativa de las infecciones gastrointestinales halladas en otros estudios no fuera encontrada (Amberbir et al., 2014; Mendonc et al., 2012; Figueiredo et al., 2010). Lo postulado en la *hipótesis higiénica* y argumentado en el capítulo II de este documento ofrece la explicación de este resultado, por lo que este estudio permite su confirmación.

La *Giardia lamblia*, protozoo frecuente en nuestro medio fue otro parásito intestinal que no se asoció con la sibilancia o asma. Dada la inmunobiología de la infección (mecanismo de hipersensibilidad tipo I) múltiples investigaciones son realizadas en la que de manera similar a los resultados de este trabajo asociaciones entre la infección parasitaria y la sibilancia y asma no son encontradas, contrario a la presencia de lesiones cutáneas, fundamentalmente urticarianas, las cuales se han observado de forma frecuente, aún así no han sido convincentemente confirmadas, siendo un tema necesitado de futuras investigaciones (Souza et al., 2012; Hunskar et al., 2012; Overeem et al., 2014).

#### ***4.2.5. Medición de impacto potencial***

##### ***4.2.5.1. Fracción atribuible en expuesto porcentual:***

El porcentaje de sibilancia que puede ser evitado en el individuo en riesgo si se suprime la exposición (fracción etiológica) fue identificada en cada patrón sibilante, sentando las bases de las estrategias individuales de alto riesgo que podrán utilizarse luego del conocimiento de estas estimaciones. Establecer prioridades de los consejos médicos en

aquellos niños con la presencia de una conducta riesgosa y lograr un impacto positivo en su salud en un corto período, al mismo tiempo de experimentar una elevada satisfacción en la familia y el personal médico luego de la eliminación o disminución de la sibilancia, son otros de los beneficios esperados.

Las cifras de riesgo atribuible en expuestos oscilaron entre 12,3% a 51,0%, denotando una amplia variabilidad. (Ver Tabla 11 y Figura 9)

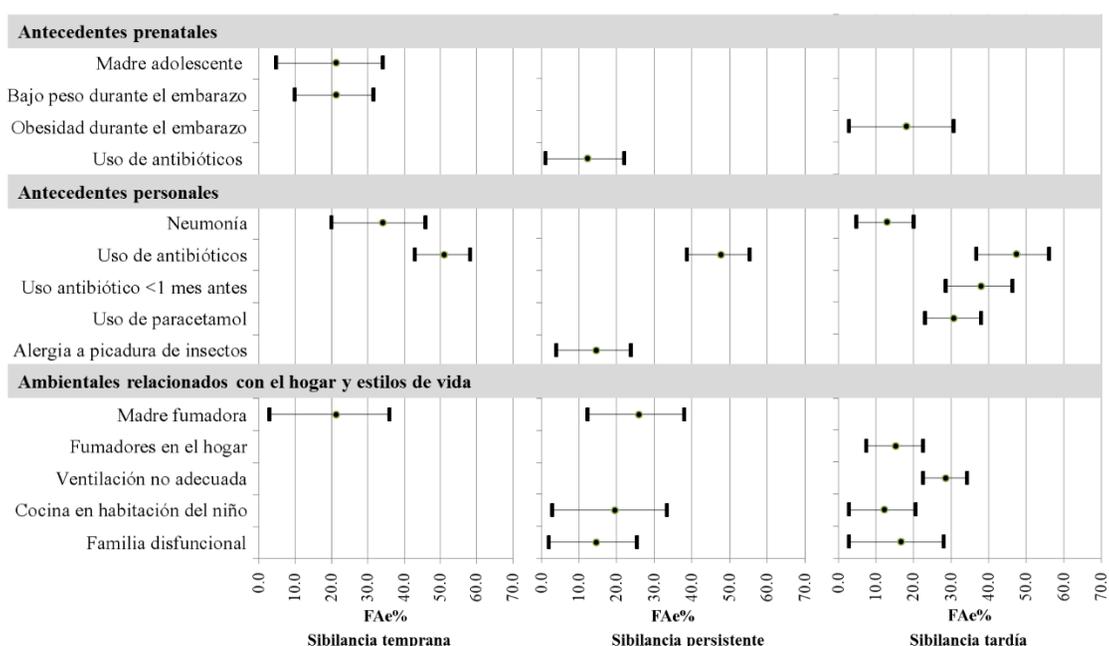
Sibilancia temprana: En los niños donde se han usado los antibióticos durante su primer año de vida esta exposición determina poco más de la mitad (51%) del debut de la sibilancia, seguidos de neumonía/bronconeumonía (34,2%), madre adolescente (21,3%), bajo peso durante el embarazo (21,3%) y madre fumadora actualmente (21,3%). Sibilancia persistente: Antecedente personal de uso de antibióticos (47,6%), madre fumadora actualmente (25,9%), cocina en la habitación del niño (19,4%), alergia a picadura de insectos (14,5%), familia disfuncional (14,5%) y uso de antibiótico durante el embarazo (12,3%).

Sibilancia tardía: antecedente personal del uso de antibióticos (47,4%), y paracetamol (30,6%), ventilación inadecuada del hogar (28,6%), madre obesa durante el embarazo (18,0%), familia disfuncional (16,7%), fumadores en el hogar (15,3%), neumonía/bronconeumonía (13,0%), cocina en la habitación del niño (12,3%) y el uso de antibiótico <1 mes antes del episodio a los 3 años de edad (37,9%).

En los niños medicados por antibióticos el riesgo de desarrollar una sibilancia de no suprimirse este factor representó el elemento de mayor connotación. Independientemente del beneficio que para las enfermedades infecciosas bacterianas tiene este grupo farmacológico, en una no despreciable cantidad de ocasiones su uso indiscriminado puede ser el origen de daños irreparables en un futuro (Lara et al., 2003; Lynch et al., 2017).

Los virus como principal agente etiológico de la sibilancia en este periodo de la vida hace suponer que la indicación inadecuada fuera una posible causa, resultado derivado no solo del análisis de los datos del trabajo sino además de conclusiones obtenidas luego de

estudios realizados en la APS (Lara et al., 2003) y de la discusión de expertos realizada durante la “Jornada nacional de resultados de HINASIC”.



**Figura 9. Fracción atribuible en expuestos porcentual según patrones de sibilancia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

La disponibilidad de centros de cesación tabáquica en todos los municipios de La Habana hacen posible que el consejo médico a las madres y familiares fumadores al abandono de la adicción y su remisión a los centros de ayuda sean una intervención obligada por el equipo médico, la explicación de las consecuencias actuales y futuras para la salud de sus hijos deberá ser el detonante para el cumplimiento de esta indicación médica, sin menospreciar los daños a la salud de los fumadores.

Las medidas higiénicas personales para evitar las neumonía/bronconeumonía, indicación racional del paracetamol por un personal calificado y el mejoramiento de las medidas ambientales en el hogar serían igualmente necesarias por ser condiciones reconocidas que al estar presentes le confieren un mayor riesgo del debut de la sibilancia de sus hijos, donde un grupo de ellos podría constituir los futuros asmáticos.

Es conocido que los antecedentes prenatales son importantes en el desarrollo de futuras enfermedades, no solo respiratorias, por tanto, el lograr un embarazo a una edad reproductiva adecuada, con un estado nutricional óptimo y exento de infecciones que

conlleven a la prescripción de antibióticos es de extrema necesidad para evitar el desarrollo de enfermedades sibilantes en la infancia precoz. El aumento que se ha experimentado en el país del embarazo en la adolescencia en los últimos años (Rodríguez et al., 2015), incremento del uso de antibióticos (Lara Bastanzuri et al., 2003) y de la obesidad en la mujer (Bonet et al., 2014) son elementos que deben llamar la atención a toda la comunidad médica, emprendiendo estrategias individualizadas más efectivas en aquellos que posean algún riesgo.

Pese a que la condición de atopia tiene una base genética la cual hasta nuestros días no es posible intervenir, el cuidado de las picaduras de insectos, frecuentes en el trópico sería una muy buena medida preventiva.

#### ***4.2.5.2. Fracción atribuible poblacional porcentual***

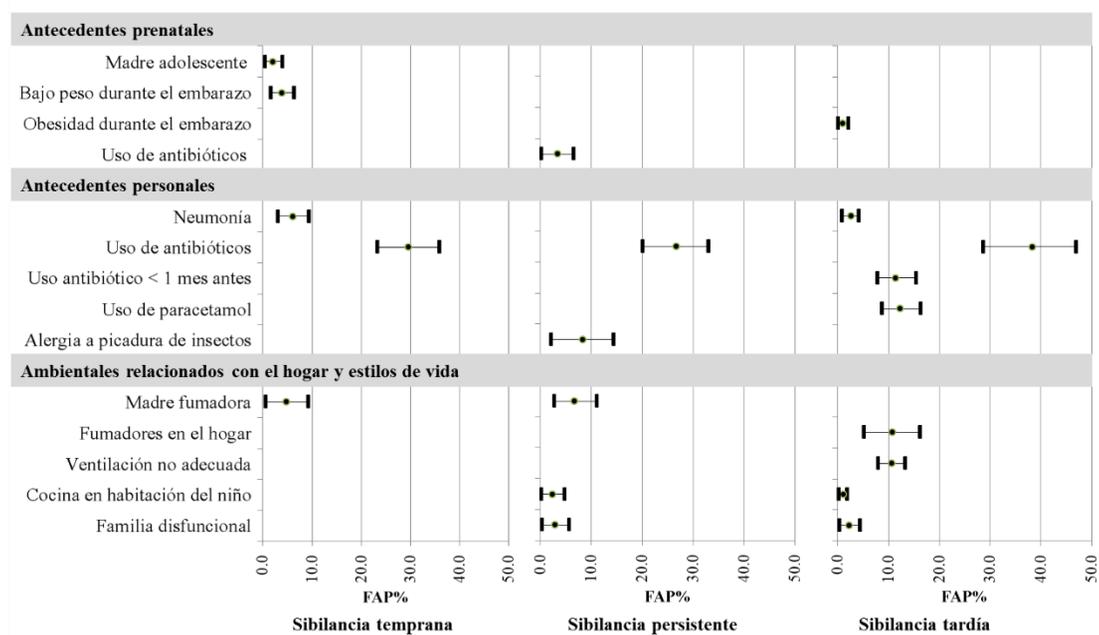
La identificación de las exposiciones que determinan los consejos de salud a toda la población es ofrecida a través del cálculo del riesgo atribuible poblacional. Las estimaciones obtenidas por tanto, permitirán a través de estrategias poblacionales de prevención adoptadas: eliminar las causas de la incidencia, re-orientar las exposiciones hacia una dirección favorable a toda la población y promover cambios conductuales. Aun sabiendo que: representan poco beneficio para los individuos, una pobre motivación para médicos y sujetos y un riesgo beneficio cuestionado.

Amplia variación de las estimaciones fueron encontradas, las que oscilaron entre 1,0% a 38,3%. (Ver Tabla12 y Figura 10).

Sibilancia temprana: Antecedente de uso de antibióticos (29,5%), neumonía/bronconeumonía (6,0%), la madre fumadora actualmente (4,7%), el bajo peso durante el embarazo (3,8%) y madre adolescente (2,0%).

Sibilancia persistente: Antecedente personal de uso de antibióticos (26,7%), alergia a picadura de insectos (8,4%), madre fumadora (6,7%), uso de antibiótico durante el embarazo (3,4%), familia disfuncional (2,9%) y cocina en la habitación del niño (2,4%).

Sibilancia tardía: antecedente de uso de antibióticos (38,3%) y paracetamol (12,3%), fumadores en el hogar (10,7%), ventilación no adecuada del hogar (10,6%), neumonía/bronconeumonía (2,6%), familia disfuncional (2,3%), cocina en la habitación del niño (1,1%), madre obesa durante el embarazo (1,0%) y el antibióticos <1 mes antes del episodio en niños de 3 años de edad (11,4%).



**Figura 10. Fracción atribuible poblacional porcentual según patrones de sibilancia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Aproximadamente un tercio de la población infantil pudieran no tener sibilancia si el uso de los antibióticos fuera menor lo que constituyó la más importante medida a ser tenida en cuenta por las autoridades de salud. Similar resultado es encontrado en un estudios cubanos de casos y controles en población pediátrica realizado en la provincia de Cienfuegos, donde la fracciones atribuibles obtenidas en la población estudiada por el uso desmedido de antibióticos en los primeros meses de la vida es considerada elevada (0,59) (Gómez y González, 2003).

Conseguir el mayor número posible de niños no expuestos al HAT, debiera considerarse un objetivo prioritario. Resultados equivalentes a los de este trabajo fueron encontrados en la literatura indexada. El antecedente de tabaquismo en los padres se comportó como factor de riesgo de bronquitis sibilantes en la cohorte estudiada por Rylander y col., con

un riesgo atribuible porcentual del 27%, aunque el análisis incluyó a niños hasta los 4 años de edad (Rylander et al., 1993).

Contrario a las cifras para los diferentes patrones de HINASIC, Tucson encontró una gran contribución de la exposición al HAT en la sibilancia persistente (FAP 12%) más que en la sibilancia de inicio tardío (FAP 6.4%) (Martínez et al., 1995), probablemente las edades seleccionadas y las definiciones de los fenotipos puedan explicar estas diferencias.

Intervenciones salubristas realizadas en Canadá (FAP: 2,9%) señalan el impacto negativo en la sibilancia y el asma luego de la disminución de la prevalencia del tabaquismo (Simons et al., 2011). También en Suecia es demostrado este efecto al realizar durante el 2014 un estudio en dos cohortes de población infantil (1996 y 2006) con el objetivo de identificar cambios en los patrones de prevalencia y factores de riesgo para el asma y la sibilancia. Concluyen que no hay cambios significativos en la prevalencia a pesar del incremento sustancial en la sensibilización atópica (21% a 30%), la presencia de padres asmáticos (17% a 24%), y paralelamente un decrecimiento en factores ambientales como tabaquismo materno (32% a 16%), IRA (60% a 29%) y viviendas con humedad. La presencia de sibilancia y asma es atribuida a la sensibilización atópica (38%) y a padres asmáticos (27% a 45%); mientras que decrece un 50% la contribución de las IRA (36% a 32%) presumiblemente por el efecto de la vacunación y el tabaquismo materno de 14% a 19% en la población en el 2006 (Bjerg et al., 2015).

La mayoría de la población cubana tiene la costumbre por patrones culturales de mantener abierta las ventanas y puertas de sus viviendas; pero una no despreciable cantidad de locales sin las condiciones mínimas son utilizados actualmente como viviendas, o edificaciones modernas son fabricadas sin la asesoría especializada, o la precariedad de la vivienda ha hecho se clausuren ventanas anteriormente presentes, todo lo cual ha provocado que la *ventilación inadecuada* sea otro factor de riesgo a tener en cuenta en las orientaciones, tanto sanitarias como para la ingeniería civil y la arquitectura.

Medidas para disminuir la *neumonía/bronconeumonía*, asumiendo que la mayoría tuvo un origen viral, deben ser implementadas, aunque son algo difíciles precisamente por el

mecanismo de transmisión que posee esta enfermedad. No obstante, medidas higiénicas sanitarias (lavado de las manos frecuente y evitar hacinamiento) tan deficitarias en nuestro medio, que disminuyan la transmisión de la infección y la orientación de un tratamiento efectivo vs., pensar que es un hecho normal la frecuencia de IRAA de los niños, serían un buen comienzo en la disminución de su incidencia. Lograr inmunizar contra la influenza estacional cada temporada a toda la población, cumpliendo los requisitos establecidos por la Organización Mundial de la Salud de incluir a los niños de 6 meses y más podría ser otra importante medida sanitaria (CDC, 2016) al igual que el tratamiento preventivo con antivirales (GINA, 2015).

El uso de paracetamol como consecuencia de la presencia de infecciones deberá ser igualmente disminuido, para ello el control de la causa que lo generó deberá ser el principal objetivo.

Como hemos comentado las picaduras de insectos, tan frecuentes en países tropicales como el nuestro, deberán ser tenidas en cuenta durante los consejos médicos a las futuras madres.

La puesta en marcha de medidas preventivas a nivel poblacional, dirigidas a lograr el retraso en la edad de embarazo, evitar el bajo peso, la obesidad y el uso de antibiótico durante el embarazo, prohibir cocinar en la habitación donde duerme el niño y vivir en una familia funcional tendría menor impacto sobre la incidencia de la sibilancia, por lo que estrategias de discriminación positiva de poblaciones vulnerables -poblaciones con mayores prevalencias de factores- deberán ser tomadas para lograr más efectividad de la intervenciones diseñadas. Lamentablemente no tenemos constancia de otros estudios que hayan medido y analizado la implicación de estos factores de riesgo empleando como medida la FAP%, por tanto, la discusión se hace difícil.

#### ***4.2.5.3. Fracción de prevención poblacional porcentual***

La población infantil se beneficiaría evitando padecer una sibilancia persistente si recibiera LME (17,4%; 6,4-26,4) y una sibilancia tardía si consumieran vegetales (20,3%; 2,9-33,8).

Los resultados han servido para reafirmar las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, la Academia Americana de Pediatría y las Guías alimentarias cubanas, sobre la duración de la LME hasta los 6 meses de edad y continuada hasta los dos años de edad junto a la introducción oportuna y gradual de alimentos complementarios (Wouk et al., 2016; Jiménez Acosta et al., 2009) dado sus indiscutibles beneficios para la madre (WHO, 2001; Aguilar et al., 2010; Perona et al., 2013) y su bebé (Grzelak et al., 2014; Victora et al., 2016; Binn et al., 2016). La política del estado cubano desde hace varias décadas facilita la implementación de estas recomendaciones, ejemplo de ello, es el Decreto ley no. 339/2017 “de la maternidad de la trabajadora” en la que, se protege a la madre trabajadora económica y laboralmente durante el periodo pre y postnatal (Minjus, 2017). Intervenciones desde la APS son otros ejemplos de trabajo dirigido a cumplimentar la lactancia materna (Gorrita Pérez et al., 2016a).

Lo preocupante en la actualidad es la disminución que se ha experimentado entre los años 2008 a 2014 de la LM a los 6 meses de edad en la población cubana (41,6% a 33% respectivamente) (UNICEF, 2008; DRMES, 2014). El incumplimiento de las estrategias nacionales orientadas por el PAMI (González Trujillo et al., 2016) sobre la LM y la identificación de algunos factores relacionados con las esferas socioeconómica, cultural y el abandono de esta práctica han sido demostrados en investigaciones nacionales realizadas, aunque el conocimiento de las causas del abandono de esta práctica es aún insuficiente necesitando estudios de mayor complejidad (Gorrita et al., 2016b; Caballero et al., 2013). Según un estudio internacional publicado recientemente por Porta y col. subrayan que, además de las repercusiones sociales y los factores como la edad de la madre, la educación de la madre, la paridad, el modo del parto, y la anestesia, la práctica seguida por la madre, abuela y bisabuela, en otro factor importante, considerando el

comportamiento de esta práctica controlado transgeneracional y epigenéticamente (Porta et al., 2016).

Otro objetivo prioritario de la Salud Pública es el consumo de verduras (hortalizas), dado su carácter protector en la sibilancia tardía, esta como expresión clínica del asma en edades posteriores. Actualmente, varios meta-análisis dan resultados no concluyentes (Seyedrezazadeh et al., 2014; Lv et al., 2014; Hosseini et al., 2017), por lo que, nuestros hallazgos engrosan el grupo de trabajos donde la protección es encontrada. No obstante, su rol en el desarrollo de otras enfermedades hacen que tomen una mayor connotación (Ortiz-Hernández y Janssen, 2014; Salinas et al., 2016), por lo que el acertado consumo de verduras dentro de las guías alimentarias cubanas en las edades pediátricas (Jiménez et al., 2009) y sus múltiples propagandas a través de la prensa plana, radial y televisiva, son de inestimable valor.

#### ***4.3. Fortaleza y limitaciones del estudio***

Según la información disponible es el primer estudio poblacional de una cohorte de niños sanos desde la madre embarazada hasta los 3 años de edad representativo de La Habana, capital de Cuba. El diseño epidemiológico utilizado le imprime un marcado valor por cuanto permite con mayor seguridad llegar a demostrar una relación causa - efecto y posibilita la descripción de la historia natural del proceso estudiado, respecto a los estudios transversales o caso control hasta ahora realizados.

A juicio de la autora, son varias las fortalezas alcanzadas en esta investigación que no se puede dejar de mencionar:

- Una población eminentemente ambulatoria, evitando así los prejuicios de la población hospitalizada.
- Población con un elevado nivel educacional.
- Buena cooperación de padres o tutores de los niños lo que ha posibilitado la permanencia de un elevado número de participantes en el estudio (79%).

- Elevada permanencia (73%) de los responsables de la investigación en cada área de salud y municipios seleccionados.
- Uso de datos en su mayoría aportados por los padres.
- Uso de cuestionario validado internacionalmente, aplicado en Cuba anteriormente y en esta ocasión aplicado por personal médico calificado.
- Recogida exhaustiva de información constituida por un gran número de variables de riesgo internacionalmente tratadas en el tema.
- Toma única de sangre que ha permitido realizar varios ensayos en un mismo individuo.
- Realización de ensayos de laboratorio algunos de ellos por vez primera en el niño pequeño.
- Realización de pruebas cutáneas a nivel poblacional permitiendo el conocimiento de riesgo de sensibilización (expresión clínica de la atopia) a esta edad.
- Confección de bio-bancos con cada espécimen obtenido (suero, orina y heces) para la realización de futuros estudios con el previo consentimiento de padres o tutores.
- Poseer un único sistema de salud, universal, gratuito y accesible a toda la población y el PAMI son otras fortalezas.
- Por último, y no menos importante, la valoración de expertos en enfermedades respiratorias pediátricas durante todo el proceso de la investigación sobretodo en el análisis y discusión de los resultados.

Como limitaciones del estudio cabe mencionar:

- Realizar solo pruebas de laboratorio para la identificación de exposiciones a la edad de tres años.
- No recogida de otros factores potenciales que pueden modificar el riesgo de sibilancia como: el aislamiento viral, la composición de la microbiota intestinal y respitoria y la identificación de oligoelementos (Thomson et al., 2012; Hachung Chung et al., 2012; Saad et al., 2015). Todos estaban más allá del alcance de los recursos disponibles.

- Error de medición diferencial pudiendo dar lugar a asociaciones significativas para las exposiciones, por ejemplo: poco error de medición como la edad, en comparación con aquellos con más errores de medición, por ejemplo, percepción de la contaminación del aire cerca de la casa.
- Probar varias hipótesis pudiendo encontrar asociaciones no necesariamente reales.
- Estimar la incidencia desde un estudio realizado en población urbana en este caso, la capital de Cuba, podría suponer sobreestimar el número de niños afectados en la población general, pero, podría quedar destacada por hallazgos nacionales que demuestran que no existen diferencias entre las prevalencias de sibilancia alguna vez en la vida y en los últimos 12 meses entre las zonas geográficas urbanas y rurales, pensamos esta sospechada sobreestimación pudiera no ser real. (Varona-Pérez P et al., 2014)

No obstante estas limitaciones, los resultados obtenidos son de una valía incalculable.

## **CAPITULO V. CONCLUSIONES**

## **CAPITULO V. CONCLUSIONES**

- La incidencia y severidad de la sibilancia total y la incidencia de los fenotipos tardíos y persistentes en la infancia precoz tienen cifras elevadas de nivel mundial en La Habana, su mayoría son de causa infecciosa y determinan el desarrollo de asma futura.
- El uso de antibióticos resultó el factor asociado más importante. Los factores prenatales predominaron en la sibilancia temprana, en tanto que en los fenotipos persistentes y tardíos fueron los relacionados con el ambiente del hogar. La lactancia materna exclusiva y el consumo de vegetales se manifestaron como factores protectores.
- Estrategias de intervención dirigidas a la educación del personal de salud, la familia y la población en el uso adecuado de antibióticos, la eliminación del tabaquismo, la atención prenatal adecuada e incremento de la lactancia materna y el consumo de vegetales serán necesario implementar para disminuir ostensiblemente la incidencia de sibilancia.

## **CAPITULO VI. RECOMENDACIONES**

## **CAPITULO VI. RECOMENDACIONES**

- Incorporar los resultados del trabajo en el curriculum de pregrado y postgrado para contribuir a lograr un actuar del personal de salud que permita evitar o minimizar el desarrollo de enfermedades respiratorias sibilantes en infantes de riesgo.
- Evaluación de competencia y desempeño sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades sibilantes en la infancia.
- Continuar el estudio de la cohorte para profundizar en el conocimiento de los factores que intervienen en la génesis y características de la sibilancia y síntomas de asma, sobre todo de aquellos cuyos resultados actuales no son concluyentes a nivel internacional.
- Dar a las autoridades de salud los resultados de este trabajo, para contribuir científicamente a la toma de decisiones.
- Fortalecer las acciones del Programa de Atención Materno Infantil a través del incremento de intervenciones educativas en la población general y en los futuros padres, dirigidas a elevar el conocimiento de los factores relacionados con la salud respiratoria de los hijos y lograr una actitud responsable, utilizando para ello las nuevas tecnologías de la información (videojuegos, páginas web, aplicaciones móviles y otros) dada la extensión e interés mostrado en la población cubana actual, sin menospreciar los métodos convencionales existentes.

## **CAPITULO VII. REFERENCIA BIBLIGRÁFICA**

## CAPITULO VII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiróz C, Alvarez A et al. (2012). Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. BMC Pulmonary Medicine 12:13. Recuperado en:  
<https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-12-13>
- Acosta Herrera B, Piñón Ramos A, Valdés Ramírez O, Savón Valdés C, Guadalupe Guzmán Tirado M, et al. (2011). Contribución del Laboratorio Nacional de Influenza al enfrentamiento de la influenza pandémica 2009 en Cuba. Rev Cubana Med Trop 63(1):7-14. Recuperado en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602011000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000100002)
- Aguilar Cordero, MJ, González Jiménez, E, Álvarez Ferre, J. (2010). Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. Nutr Hosp. 25(6): Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-1611\(2010\).000600010&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-1611(2010).000600010&script=sci_arttext&tlng=pt)
- Allander, T, Jartti, T and Gupta, S. (2005). Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. Clin Exp Allergy. 35: 612-8. Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2005.02243.x/full>
- Álvarez Carmenate, M., Dotres Martínez, CP., Balado Sanson, RM. (2010). Comportamiento de la bronquiolitis en pacientes ingresados. Revista Cubana de Medicina General Integral. 26(3):490-9. Recuperado de:  
[http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol\\_26\\_3\\_10/mgi06310.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol_26_3_10/mgi06310.htm)
- Amberbir, A, Medhin, G, Abegaz, WE. (2014). Exposure to Helicobacter pylori infection in early childhood and the risk of allergic disease and atopic sensitization: a longitudinal birth cohort study. Clinical and Experimental

Alergy 4(4): 563–71. Recuperado de: DOI: 10.1111/cea.12289

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.12289/full>

- Amberbir, A, Medhin, G, Alem, A. (2011). The role of acetaminophen and geohelminth infection on the incidence of wheeze and eczema. A longitudinal birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 183:165-70. Recuperado de:  
[http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.\(2010\).06-0989OC#.V21N-HZUxIw](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.(2010).06-0989OC#.V21N-HZUxIw)
- Arrastra, MA, Berris, L, González, R. (2006). Educación científica y energética: importancia para la Revolución Energética en Cuba. La Habana: Editora Cuba solar.
- Asher, MI, Keil U, Anderson, HR. (1995). International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*; 8:483–91. Recuperado de:  
[http://medicina.med.up.pt/im/trabalhos05\\_06/sites/Turma21/artigos%20-%20WEB/tiburcio%204.pdf](http://medicina.med.up.pt/im/trabalhos05_06/sites/Turma21/artigos%20-%20WEB/tiburcio%204.pdf)
- Azad, MB, Chan-Yeung M, Chan, ES. (2016). Wheezing patterns in early childhood and the risk of respiratory and allergic disease in adolescence. *JAMA Pediatr*. 170(4):393-95. Recuperado de:  
<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2484992>
- Ball, TM, Castro-Rodriguez, JA, Griffith, KA. (2000). Siblings day-care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Eng J Med* 34: 538-43. Recuperado de:  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200008243430803>
- Bantz, SK, Zhu, Z, Zheng, T. (2014). The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol* Apr 5(2):202. Recuperado de: doi:10.4172/2155-9899.1000202.  
<https://www.omicsonline.org/open-access/atopic-march-progression-from->

[atopic-dermatitis-to-allergic-rhinitis-and-asthma-2155-9899.1000202.php?aid=25360](http://atopic-dermatitis-to-allergic-rhinitis-and-asthma-2155-9899.1000202.php?aid=25360)

- Barr, RG, Cooper, DM, Speizer, FE. (2001).  $\beta$ 2-Adrenoceptor polymorphism and body mass index are associated with adult-onset asthma in sedentary but not active women. *Chest* 120(5):1474-9. Recuperado de:  
<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1080116>
- Barr, RG, Wentowski, CC, Curhan, GC. (2004). Prospective study of acetaminophen use and newly diagnosed asthma among women. *Am J Respir Crit Care Med* 169(7):836-41. Recuperado de:  
<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200304-596OC>
- Beamer, PI, Lothrop, N, Stern, DA. (2015). Increased wheezing risk with diesel exposure among children of younger mothers. *Eur Respir J* Sep 46(3): 853-5. Recuperado de: <http://erj.ersjournals.com/content/46/3/853.long>
- Beasley, RW, Clayton, TO, Crane, J. (2011). Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in adolescents: ISAAC Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med*. 183:171-8. Recuperado de:  
[http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.\(2010\).05-0757oc](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.(2010).05-0757oc)
- Beckhaus, AA, Garcia-Marcos L, Forno, E. (2015). Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 70(12): Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12729/full>
- Bel EH. (2004). Clinical phenotypes of asthma. *Current opinion in pulmonary medicine* 10(1):44-50. Recuperado de: [http://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Abstract/2004/01000/Clinical\\_phenotypes\\_of\\_asthma.8.aspx](http://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Abstract/2004/01000/Clinical_phenotypes_of_asthma.8.aspx)
- Benichou, J. (2005). *Handbook of Epidemiology*. Berlin: Ed. Springer-Verlag Berlin; 2005.

- Benício MH, Ferreira MU, Cardoso MR. (2004). Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of São Paulo, Brazil. Bull World Health Organ Jul 82(7):516-22. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2622913/pdf/15508196.pdf>
- Benido, MH, Ferreira, MU, Cardoso, MR. (2004). Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. Bulletin of the World Health Organization 82:516-22. Recuperado de: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0042-96862004000700009](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862004000700009)
- Berz, JB, Wagmiller, RL, Horwitz, SM. (2007). Prevalence and correlates of early onset asthma and wheezing in a healthy birth cohort of 2- to 3-year olds. Journal of Pediatric Psychology 2(2):154–66. Recuperado de: <http://jpepsy.oxfordjournals.org/content/32/2/154.short>
- Biedermann, L and Rogler G. (2015). The intestinal microbiota: its role in health and disease. European journal of pediatrics 174(2):151-67. Recuperado de: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00431-014-2476-2>
- Binns C, Lee M, Low WY. (2016). The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. Asia-Pacific Journal of Public Health 28(1):7–14. Recuperado de: <http://aph.sagepub.com/content/28/1/7.short>
- Birkhaug, IM, Inchley, CS, Aamodt, G. (2013). Infectious burden of respiratory syncytial virus in relation to time of birth modifies the risk of lower respiratory tract infection in infancy: the Norwegian mother and child cohort. Pediatr Infect Dis J 32:e235–41. Recuperado de: [http://journals.lww.com/pidj/Abstract/\(2013\)/06000/Infectious\\_Burden\\_of\\_Respiratory\\_Syncytial\\_Virus.11.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/(2013)/06000/Infectious_Burden_of_Respiratory_Syncytial_Virus.11.aspx)
- Bjerg A, Sandström T, Lundbäck B, Rönmark E. (2010). Time trends in asthma and wheeze in Swedish children 1996–2006: prevalence and risk factors by sex.

Allergy 65: 48–55. Recuperado de:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2009.02105.x/full>

- Bjerg, A, Hedman, L, Perzanowski, M. (2015). Decreased importance of environmental risk factors for childhood asthma from 1996 to (2006). *Clinical & Experimental Allergy*. (45):146–53. Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.12439/abstract>
- Black, RE, Cousens, S, Johnson, HL. (2010). Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 6736:1–19.  
Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610605491>
- Bodner, C, Anderson, WJ, Reid, TS. (2000). Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. *Thorax* May 55(5):383-7. Recuperado de: <http://thorax.bmj.com/content/55/5/383.long>
- Bonet Gorbea, M, Varona Pérez, P, Chang La Rosa, M. (2014). III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba, 2010-2011. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.  
Recuperado de:  
[http://www.bvs.sld.cu/libros/encuesta\\_nacional\\_riesgo/encuesta\\_nacional\\_completo.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros/encuesta_nacional_riesgo/encuesta_nacional_completo.pdf)
- Bønnelykke, K, Hawwa, Vissing N, Sevelsted, A. (2015). Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* April 136(1):81-6. Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674915003255>
- Borroto, S., Acosta, B., Savón, C. (2011). Vigilancia de las infecciones respiratorias agudas. *Boletín Epidemiológico del IPK*. 21(7): 49. Recuperado de  
<http://files.sld.cu/ipk/files/2011/03/bol07-11.pdf>

- Borroto, S., Acosta, B., Savón, C., Piñón, A., Pérez, K. (2013). Vigilancia de las infecciones respiratorias agudas en Cuba. *Boletín Epidemiológico del IPK*. 23(8): 57. Recuperado de <http://files.sld.cu/ipk/files/2013/02/bol08-13.pdf>
- Bousquet, J, Anto, J, Sunyer, J, Nieuwenhuijsen, M. (2013). Pooling birth cohorts in allergy and asthma: European Union funded initiatives- A Medall, CHICOS, ENRIECO, GA2LEN joint paper. *Int Arch Allergy Immunol*. 161:1-10. Recuperado de: <http://www.karger.com/Article/FullText/343018>
- Bouzas, ML, Solé, D, Cardoso, MR. (2012). Wheezing in infants: frequency, clinical characteristics and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 88(4):361-5. Recuperado de: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572012000400015&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572012000400015&script=sci_arttext)
- Bowatte, G, Lodge, C, Lowe, AJ. (2015). The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Journal Allergy and Clinical Immunology* March 70(3):245–56. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12561/full>
- Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr. (2000). Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 137: 865–70. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347600201984>
- Brew BK, Allen CW, Toelle BJ, Marks JB. (2011). Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol* 25:507-18. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3016.2011.01233.x/full>
- British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2014). *British Guideline on the Management of Asthma: A national clinical guideline*. 4ta

reed. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Recuperado de:  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>

- Brunekreef, B, Smit, J, de Jongste, J. (2002). The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 13 (Suppl 15):55-60. Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1399-3038.13.s.15.1.x/full>
- Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. (2017). Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Rev Microbiol.* 15:55-63
- Burke, H, Leonardi-Bee, J, Hashim, A. (2012). Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 129(4):735-44 Recuperado de:  
<http://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/735.short>
- Caballero, Ortiz, V, Caballero Ortiz, I, Ruiz González, M. (2013). Factores contribuyentes al abandono de la lactancia materna exclusiva en un área de salud. *Medisan* 17(3):455-61. Recuperado de:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-3019\(2013\).000300005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-3019(2013).000300005&lng=es)
- Calderón, MA, Linneberg, A, Kleine-Tebbe, J. (2014). House dust mite respiratory allergy: an overview of current therapeutic strategies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practic.* 3(6):843-55. Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674914014821>
- Cano-Garcinuño A, Mora-Gandarillas I; SLAM Study Group. (2014). Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study. *Prim Care Respir J Mar* 23(1):60-6. DOI: 10.4104/pcrj.(2014). .00008. Recuperado de:  
[http://www.nature.com/articles/pcrj\(2014\). 8](http://www.nature.com/articles/pcrj(2014). 8)

- Cano-Garcinuño, A, Mora-Gandarillas, I, SLAM Study Group. (2013). Early patterns of wheezing in asthmatic and non-asthmatic children. *Eur Respir J* [Oct 42(4):1020-8. DOI: 10.1183/09031936.00148712. Recuperado de:  
<http://erj.ersjournals.com/content/42/4/1020.long>
- Casalegno JS, Ottmann M, Bouscambert-Duchamp M, Valette M, Morfin F, Lina B. (2010). Impact of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic wave on the pattern of hibernal respiratory virus epidemics, France, 2009. *Euro Surveill* 15(6):1-3. Recuperado en:  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19485>.
- Castro-Rodríguez, J, Holberg, C, Wright, C, Martínez, FA. (2000). Clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1403–6. Recuperado de:  
<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.4.9912111>
- Castro-Rodríguez, JA, Forno, E, Rodríguez-Martínez, CE. (2016). Risk and protective factors for childhood asthma: What is the evidence? *Allergy Clin Immunol Pract* Nov/Dec 4(6):1111-22. Recuperado de:  
[https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S2213219816301398.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S2213219816301398.pdf?locale=es_ES)
- Castro-Rodríguez, JA, Hol-berg, CJ, Wright, AL. (1999). Association of radiologically ascertained pneumonia before age 3 yr with asthma like symptoms and pulmonary function during childhood: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1891–7. Recuperado de:  
<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.159.6.9811035>
- Castro-Rodríguez, JA, Mallol, J, Rodríguez J. (2008). Risk factors for x-ray pneumonia in the first year of life and its relation to wheezing: a longitudinal study in a socioeconomic disadvantaged population. *Allergol Immunopathol* 36(1):000-00.

- Caudri, D, Wijga, A, Scholtens, S. (2009). Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am J Respir Crit Care Med* 180(6):491-8.  
Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200903-0327OC>
- Caudri, D, Wijga, AH, Smit, HA. (2011). Asthma symptoms and medication in the PIAMA birth cohort: Evidence for under and overtreatment. *Pediatr Allergy Immunol* 22(7):652-9. Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3038.2011.01193.x/full>
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). (2016). Datos clave de la vacuna contra la influenza estacional. Atlanta: CDC. Recuperado de:  
<https://espanol.cdc.gov/enes/flu/protect/keyfacts.htm?mobile=nocontent#benefits>
- Chai, G, Governale, L, McMahon, AW. (2012). Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-(2010). . *Pediatrics*. Jun130(1):23-31.  
Recuperado de: <http://pediatrics.aappublications.org/content/130/1/23.short>
- Chan, JY, Stern, DA, Guerra, S. (2015). Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. *Pediatrics*;135: 607-16  
[http://pediatrics.aappublications.org/content/early/\(2015\). /02/24/peds.\(2014\). -3060](http://pediatrics.aappublications.org/content/early/(2015). /02/24/peds.(2014). -3060)
- Charles, B, Chitra, D, Mamta, R. (2007). Frequency of Fungi in Homes of Pediatric Allergy Patients. *Allergy Clin Immunol*. 18(5):197-202.
- Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC. (2015). Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 100 (1):81-9. Recuperado de:  
<http://adc.bmj.com/content/100/1/81.long>
- Chen, Q, Just, AC, Miller, RL. (2012). Using latent class growth analysis to identify childhood wheeze phenotypes in an urban birth cohort. *Ann Allergy*

Asthma Immunol 108(5):311–5. Recuperado de: doi:10.1016/j.anai.2012.02.016.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120612001366>

- Choi, J and Lee, GL. (2012). Common pediatric respiratory emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 30:529–63. Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733862711001180>
- Collazo-Herrera, M, Venero-Fernández, S, Suárez-Medina R. (2016). Estimación de los costes directos institucionales para la atención a los pacientes con asma bronquial. *Cuba* 2008–2011. *Pharmaco Economics* 13(3):105-12. Recuperado de: <http://link.springer.com/article/10.1007/s40277-016-0057-7>
- Cooper, PJ, Chico, ME, Guadalupe, I. (2011). Impact of early life exposures to geohelminth infections on the development of vaccine immunity, allergic sensitization, and allergic inflammatory diseases in children living in tropical Ecuador: the ECUAVIDA birth cohort study. *BMC Infectious Diseases* 11:184. Recuperado de: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/184>
- Cooper, PJ, Rodriguez, LC, Cruz, AA. (2009). Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy* 64(1): 5–17  
Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2008.01902.x/full>
- Costa E, Bregman M, Araujo DV, Costa CH, Rufino R. (2013). Asthma and the socio-economic reality in Brazil. *World Allergy Organization Journal* 6:20.  
Recuperado de: <http://www.waojournal.org/content/6/1/20>
- Daly, LE. (1998). Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* Apr;147(8):783-90
- Daya FR, Forouhnia NJ, Onga KK, Perry J. (2015). Season of birth is associated with birth weight, pubertal timing, adult body size and educational attainment: a UK Biobank study. *J. Heliyon* 1(2):1-16. Recuperado de:  
<http://www.heliyon.com/article/e00031>

- de Oliveira Costa SB, Azevedo T, Luiza A, de Oliveira MC, Pinto LA. (2013). Impacto das crises de sibilância em crianças de 0 a 3 años de uma área de baixa renda no sul do Brasil. *Scientia Medica* Oct 123(4). Recuperado de: <http://reposip.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/88408/1/2-s2.0-84895769642.pdf>
- Delgado-Saborit, JM. (2012). Use of real-time sensors to characterize human exposures to combustion related pollutants. *J Environ Monit* 14:1824–37. Recuperado de: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2012/em/c2em10996d>
- Díez Domingo J, Ridao López M, Úbeda Sansano I. (2006). Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones. *An Esp Pediatr* 65:325-30. Recuperado de: [http://www.doyma.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7016&articuloid=13093515&revistaid=37](http://www.doyma.es/revistas/ctl_servlet? f=7016&articuloid=13093515&revistaid=37)
- Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. (2011). Anuario Estadístico 2011 La Habana: Ministerio de Salud Pública; Recuperado de: [http://www.sld.cu/galerias/Pdf/Sitios/Dne/Anuario\\_2011\\_3e.pdf](http://www.sld.cu/galerias/Pdf/Sitios/Dne/Anuario_2011_3e.pdf).
- Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. (2014). Encuesta de indicadores múltiples por conglomerados, 2014. La Habana: Ministerio de Salud Pública; Recuperado de: [https://www.unicef.org/cuba/mics5-\(2014\).-cuba.pdf](https://www.unicef.org/cuba/mics5-(2014).-cuba.pdf)
- Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. (2016). Anuario Estadístico 2016 La Habana: Ministerio de Salud Pública. Recuperado de: [http://files.sld.cu/dne/files/2017./04/Anuario\\_2016\\_electronico-1.pdf](http://files.sld.cu/dne/files/2017./04/Anuario_2016_electronico-1.pdf)
- Dogaru CM, Strippoli MP, Spycher BD. (2012). Breastfeeding and lung function at school age: does maternal asthma modify the effect? *Am J Respir Crit Care Med* 185(8):874–80. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201108-1490OC>
- Dogaru, CM, Nyffenegger, D, Pescatore, AM, Spycher, BD, Kuehni, CE. (2014). Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J*

Epidemiol 179(10):1153–1167. Recuperado de: DOI: [10.1093/aje/kwu072](https://doi.org/10.1093/aje/kwu072)  
[http://aje.oxfordjournals.org/content/early/\(2014\)./04/10/aje.kwu072.short](http://aje.oxfordjournals.org/content/early/(2014)./04/10/aje.kwu072.short)

- Duffy DL, Martin NG, Battistutta D. (1990). Genetics of asthma and hay fever in Australian. *Am Rev Respir Dis* 142:1351-8. Recuperado de:  
[http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/142.6\\_Pt\\_1.1351](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/142.6_Pt_1.1351)
- Duijts, L, Granell, R, Sterne, JAC. (2015). Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. *European Respiratory Journal* Dec 46(6): 510-9. Recuperado de:  
<http://erj.ersjournals.com/content/47/2/510>
- Ehlken, B, Ihorst, G, Lippert, B. (2005). Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory infection in young children in Germany. *Eur J Pediatric* 164:607-15 Recuperado de:  
<http://link.springer.com/article/10.1007/s00431-005-1705-0>
- Ehrlich KB, Miller GE, Chen E. (2015). Family functioning, eosinophil activity, and symptoms in children with asthma. *J Pediatr Psychol* 40(8):781-9 May 18. Recuperado de: DOI: [10.1093/jpepsy/jsv045](https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsv045)  
<http://jpepsy.oxfordjournals.org/content/40/8/781.long>
- Esplugues, A, Estarlich, M, Sunyer, J. (2013). Prenatal exposure to cooking gas and respiratory health in infants is modified by tobacco smoke exposure and diet in the INMA birth cohort study. *Environmental Health* 12:100. Recuperado de:  
<http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-12-100>
- Etminan, M, Sadatsafavi, M, Jafari, S. (2009). Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults. A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 136:1316-23. Recuperado de:  
<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=109014>
- Evers S, Weatherall M, Jefferies S. (2011). Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical &*

Experimental Allergy 41(4):482-9. Recuperado de:

[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.\(2010\).03691.x/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.(2010).03691.x/full)

- Fabré-Ortis, D, Varona-Pérez, P, Suárez-Medina, R. (2005). Prevalencia de asma en adolescents cubanos por diferentes criterios clínicos. *Rev Alergia México* 52(3):132-7. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revailemex/ram-2005/ram053e.pdf>
- Farquhar, H, Stewart, A, Mitchell, E. (2010). The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 40(1):32-41. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2009.03378.x/full>
- Figueiredo, CA, Barreto, ML, Rodrigues, LC. (2010). Chronic intestinal helminth infections are associated with immune hyporesponsiveness and induction of a regulatory network. *Infection and immunity* 78: 3160–7. Recuperado de: <http://iai.asm.org/content/78/7/3160.short>
- File TM. (2000). The epidemiology of respiratory tract infections. *Semin Respir Infect Sep*; 15(3):184-94
- Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA. (2011). Asthma and lower airway disease: heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 127:382–9. e13 Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674910017653>
- Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. (2005). Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health* 59:586–90. Recuperado de: <http://jech.bmj.com/content/59/7/586.short>
- Fleming DM, Sunderland R, Cross KW. (2000). Declining incidence of episodes of asthma: A study of trends in new episodes presenting to general practitioners

in the period 1989-98. *Thorax* 55:657-61. Recuperado de:

<http://thorax.bmj.com/content/55/8/657.abstract>

- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. UNICEF. (2009). *Salud Materna y Neonatal. Estado Mundial de la Infancia*. New York; UNICEF; 2008.

Recuperado de:

[https://www.unicef.org/spanish/publications/files/SOWC\\_2009\\_Main\\_Report\\_LoRes\\_PDF\\_SP\\_USLetter\\_03112009.pdf](https://www.unicef.org/spanish/publications/files/SOWC_2009_Main_Report_LoRes_PDF_SP_USLetter_03112009.pdf)

- Forster, JG, Ihorst, CH, Rieger V. (2004). Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRIDE study) *Eur J Pediatr* 163(12):709-16. Recuperado de:

<http://link.springer.com/article/10.1007/s00431-004-1523-9>

- Fouzas S, Brand PL. (2013). Predicting persistence of asthma in preschool wheezers: crystal balls or muddy waters? *Paediatr Respir Rev*. Marzo 14(1):46–52. Recuperado de:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152605421200067X>

- Fretzayas, A, Kotzia, D, Moustaki, M. (2013). Controversial role of pets in the development of atopy in children. *World J Pediatr*. May 9(2):112-9. Recuperado de: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12519-013-0412-6>

- Frígulsa B, García-Algara O, Puiga C. (2009). Exposición prenatal y posnatal al tabaco y síntomas respiratorios y alérgicos en los primeros años de vida. *Archivos de Bronconeumología* Dic 45(12):585–90. Recuperado de:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289609003743>

- Galobardes, B, Granell, R, Sterne, J. (2015). Childhood Wheezing, Asthma, Allergy, Atopy, and Lung Function: Different Socioeconomic Patterns for Different Phenotypes. *Am J Epidemiol*. 182(9):763-74 Recuperado de:

[DOI:10.1093/aje/kwv045 http://aje.oxfordjournals.org/content/182/9/763.short](http://aje.oxfordjournals.org/content/182/9/763.short)

- García-Marcos, L, Mallol J, Solé D, Brand PL, EISL Study Group. (2010) International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 21(5):878-88. Recuperado de: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3038.\(2010\).01035.x/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3038.(2010).01035.x/full)
- Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, Marks GB, CAPS Investigators. (2016). Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. *Eur Respir J.* 47: 499–509 Recuperado de: [https://www.researchgate.net/publication/292590966\\_Asthma\\_phenotypes\\_in\\_childhood\\_Conceptual\\_thoughts\\_on\\_stability\\_and\\_transition](https://www.researchgate.net/publication/292590966_Asthma_phenotypes_in_childhood_Conceptual_thoughts_on_stability_and_transition)
- Garden, FL, Simpson, JM, Marks GB, the CAPS Investigators. (2013). Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease. *Clinical & Experimental Allergy* (43):633–41 Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.12095/full>
- Garfield, R and Santana, S. (1997). The impact of the economic crisis and the US embargo on health in Cuba. *Am J Public Health* 87:15–20. Recuperado de: <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/ajph.87.1.15>
- Glezen, WP, Taber, LH, Frank AL. (1986). Risk of primary infection and reinfection with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Dis Child* 140(6):543-6. Recuperado de: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=512921>
- Global Asthma Network. (2014). The Global Asthma Report Auckland, New Zealand: Global Asthma Network. Recuperado de: [http://www.globalasthmanetwork.org/publications/Global\\_Asthma\\_Report\\_2014.pdf](http://www.globalasthmanetwork.org/publications/Global_Asthma_Report_2014.pdf)
- Global Initiative for Asthma. GINA. (2012). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Recuperado de: <http://ginasthma.org>

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), (2015). Recuperado de: <http://www.ginasthma.org>
- Gómez Baute, RA, González Iglesias, Y. (2003). Factores de riesgo en el asma pediátrica: un estudio de casos y controles. *MediSur* 1(1):18-22 Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/2866807.pdf>
- Gómez-Mercado CA, Montoya-Vélez LP. (2014). Social, demographic, family and economic factors related to adolescent pregnancy in the urban area of Briceño, 2012. *Rev. Salud Pública.* (3):394-406. Recuperado de: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-0064\(2014\).000300006&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-0064(2014).000300006&lng=en)
- González Trujillo, A, Pérez Aguilar, M, Ávila Longoria, E. (2016). Evaluación del Programa Maternidad y Paternidad Responsables en el municipio Ciego de Ávila. *Mediciego* 22(1):15-22. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2016/mdc161c.pdf>
- González Valdés, JA, Abreu Suárez, A, Ibargollen Negrín, L. (2009). Mortalidad por neumonía en menores de 15 años, Cuba 1970-2007. *Rev Cubana Pediatr.* 81(Sup):53-60 Recuperado de: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol81\\_05\\_09/ped11509.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol81_05_09/ped11509.pdf)
- Gonzalez-Barcala, FJ, Pertega, S, Sampedro M. (2013). Impact of parental smoking on childhood asthma. *J Pediatr (Rio J)* 89:294-9. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755713000466>
- Gorrita Pérez, RR, Brito Linares, D, Ruiz Hernández, E. (2016). Intervención educativa sobre lactancia materna en los primeros seis meses de vida. *Rev Cubana Pediatr* 88(2): Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312016000200003&script=sci\\_arttext&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312016000200003&script=sci_arttext&lng=en)
- Gorrita Pérez, RR, Ortiz Reyes, D, Alfonso Hernández, L. (2016). Tiempo de lactancia materna exclusiva y estructura familiar. *Revista Cubana de Pediatría*

88(1):43-54. Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312016000100006&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312016000100006&script=sci_arttext&tlng=pt)

- Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y. (2013). Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clinical & Experimental Allergy*. February; 43:198–211. DOI: 10.1111/cea.12063 Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.12063/full>
- Granell, R, Henderson, AJ, Sterne, JA. (2016). Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 138(4):1060–70.e11. Recuperado de: DOI:10.1016/j.jaci.2016.01.046 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674916003833>
- Griffin, DW. (2007). Atmospheric movement of microorganisms in clouds of desert dust and implications for human health. *Clin Microbiol Rev* 20(3):459–77 Recuperado de: <http://cmr.asm.org/content/20/3/459.short>
- Grzelak, T, Woźniak, U, Czyżewska, K. (2014). The influence of natural feeding on human health: short- and long-term perspectives. *Prz Gastroenterol* 9(1):4-10. Recuperado de: DOI: 10.5114/pg 40843. <http://www.termedia.pl/Journal/-41/pdf-22310-10?filename=The%20influence.pdf>
- Guilbert, TW, Morgan, WJ, Zeiger, RS. (2004). Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 114:1282-7. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674904024753>
- Hachung Chung, P, SJ, Hill, JA. (2012). Gut Immune Maturation Depends on Colonization with a Host-Specific Microbiota. *Cell* 149(7):1578-93. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867412006290>

- Haerskjold, A, Kristensen, K, Kamper-Jørgensen, M. (2016). Risk factors for hospitalization for respiratory syncytial virus infection: a population-based cohort study of danish children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 35(1):61–5  
Recuperado de:  
[http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2016/01000/Risk\\_Factors\\_for\\_Hospitalization\\_for\\_Respiratory.12.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2016/01000/Risk_Factors_for_Hospitalization_for_Respiratory.12.aspx)
- Hagström, M, Auranen, J, Ekman, R. (2013). Electromagnetic hypersensitive Finns: Symptoms, perceived sources and treatments, a questionnaire study. *Pathophysiology* 20:117–22. Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928468013000023>
- Hancox, RJ, Milne, BJ, Taylor, DR. (2004). Relationship between socioeconomic status and asthma: a longitudinal cohort study. *Thorax*. 59(5):376–80. Recuperado de: <http://thorax.bmj.com/content/59/5/376.short>
- Harris, M, Clark, J, Coote, N, and Fletcher, P. (2011). British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 66 (Suppl 2) Recuperado de: DOI:10.1136/thoraxjnl-2011-200598. [http://thorax.bmj.com/content/66/Suppl\\_2/ii1.short](http://thorax.bmj.com/content/66/Suppl_2/ii1.short)
- Heinrich J. (2011). Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma. *Int J Hyg Environ Health* 214:1–25 Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463910001124>
- Henderson, J, Granell, R, Heron, J. (2008). Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 63:974-80. DOI:10.1136/thx.2007.093187 Recuperado de: <http://thorax.bmj.com/content/early/2008/08/04/thx.2007.093187.short>
- Henriksen, L, Simonsen, J, Haerskjold, A. (2015). Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish

children. *J Allergy Clin Immunol* 136(2):360-6. Recuperado de:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674915001840>

- Herrera Santi, PM. (1997). La familia funcional y disfuncional, un indicador de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr* 13(6):591-5. Recuperado de:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21251997000600013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251997000600013)
- Hicks, LA, Taylor, TH J, Hunkler, RJ. (2013). More on U.S. outpatient antibiotic prescribing, 2010. *New England Journal of Medicine* 369(12):1175. Recuperado de: DOI: 10.1056/NEJMc1306863#SA1.  
[http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1306863#SA1?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1306863#SA1?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
- Ho Man W, de Steenhuijsen Piters WAA, Bogaert D. (2017). The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev microbiology* Mach - May;15(5):259-270. Recuperado de:  
<http://links.ealert.nature.com/ctt?kn=55&ms=NTM4MTU3MjIS1&r=ODkwMTM2NjMyOAS2&b=0&j=MTE0MTU1NTc5MAS2&mt=1&rt=0>
- Holberg, CJ, Wright, AL, Martinez, FD. (1993). Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of Life. *Pediatric* 91(5):885-92. Recuperado de:  
<http://pediatrics.aappublications.org/content/91/5/885.short>
- Holt, PG. (2015). The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: the infant respiratory microbiome moves to center stage. *J Allergy Clin Immunol* 136:15-22. Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674915007150>
- Hoo, A-F, Dezateux, C, Hanrahan, JP. (2002). Sex-specific prediction equations for Vmax frcin infancy. A multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care*

Med 165(8):1084-92. Recuperado de:

<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.8.2103035>

- Hosseini B, Berthon BS, Wark P. (2017). Effects of Fruit and Vegetable Consumption on Risk of Asthma, Wheezing and Immune Responses: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 9(4):341. Recuperado de: DOI:10.3390/nu9040341 <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/341/htm>
- Hunskar GS, Langeland N, Wensaas KA, Hanevik K, Eide GE, Mørch K, et al. (2012). The impact of atopic disease on the risk of post-infectious fatigue and irritable bowel syndrome 3 years after Giardia infection. A historic cohort study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 47: 956–961 Recuperado de: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365521.2012.696681>
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U, Multicenter Allergy Study Group. (2001). The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 108:709-14. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674901024289>
- Jamieson KS, Jamieson SS. (2006). Electromagnetic phenomena, microbial infection, charged oxygen and environmental air quality. In: *Proceedings of VALDOR (Values in decisions on risk)*. Stockholm; Congress Sweden AB/Informationsbolaget Nyberg & Co., Sweden.
- Jamil, HZ, Iqbal, M, Perveen, T. (2012). Enhancement in growth and yield of mushroom using magnetic field treatment. *Int. Agrophys.* 26(4):375-80. Recuperado de: DOI: 10.2478/v10247-012-0052-4 [www.international-agrophysics.org](http://www.international-agrophysics.org)
- Jedrychowski, W, Perera, FP, Jankowski, J. (2010). Early wheezing phenotypes and cognitive development of 3-yr-olds. *Community-recruited birth cohort study.*

Pediatr Allergy Immunol 21(3):550–6. Recuperado de:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3038.2009.00905.x/full>

- Jelding-Dannemand E, Schoos AMM, Bisgaard H. (2015). Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 136(5):1302-08.e13 Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674915002729>
- Jiménez S, Pineda S, Sánchez R. (2009). Guías Alimentarias para niñas y niños cubanos hasta 2 años de edad. La Habana: Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Recuperado de:  
[http://www.inha.sld.cu/doc\\_pdf/guias\\_menores\\_dos\\_anos.pdf](http://www.inha.sld.cu/doc_pdf/guias_menores_dos_anos.pdf)
- Kabesch M. (2016). Early origins of asthma and allergy. *Mol Cell Pediatr* 3(1):31. Recuperado de: DOI: 10.1186/s40348-016-0056-4  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980323/pdf/40348\\_2016\\_Article\\_56.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980323/pdf/40348_2016_Article_56.pdf)
- Karanasiou A, Moreno N, Moreno T. (2012). Health effects from Sahara dust episodes in Europe: Literature review and research gaps. *Environment International* 47:107–14. Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412012001390>
- Khreis, H, Kelly, C, Tate, J. (2016). Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.012>.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412016307838>
- Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20 ed. Philadelphia: Elsevier: (2015). .

- Kozyrskyj, AL, Kendall, GE, Jacoby P. (2010). Association between socioeconomic status and the development of asthma: analyses of income trajectories Am J Public Health. 100(3): 540–6. Recuperado de: <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2008.150771>
- Kramer MS, Kakuma R. (2012). Optimal duration of exclusive breastfeeding. Cochrane Database of Syst Rev (8):CD003517. Recuperado de: DOI:10.1002/14651858.CD003517.pub2. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003517.pub2/pdf>
- Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS. (2011). Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long chain omega 3 fatty acids: a systematic review. Clin Rev Allergy Immunol. 41(1):36-66. Recuperado de: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12016-009-8186-2>
- Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. (2001). Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? Lancet. 357:1821-25. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600049588>
- Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM. (2003). Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. Clin Exp Allergy. 33(5):573-8. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2222.2003.01657.x/full>
- Lai CK, Beasley R, Crane J. (2009). Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. Jun 64:476–83. Recuperado de: doi:10.1136/thx.2008.106609 <http://thorax.bmj.com/content/64/6/476.long>
- Lara Bastanzuri, MC, Cires Pujol, M, García Miliam, AJ. (2003). Consumo de antimicrobianos en APS. Rev Cubana Med Gen Integr 19(4): Recuperado de:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252003000400003&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000400003&Ing=es)

- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B. (2003). Multicentre Allergy Study Group. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-year-old children. *Eur Respir J.* 21(5):834-41. Recuperado de: <http://www.erj.ersjournals.com/content/21/5/834.short>
- Ledger WJ, Blaser MJ. (2015). Are we using too many antibiotics during pregnancy? A Commentary. *BJOG.*120 (12):1450-1452. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.123>
- Lee, E, Kwon, JW, Kim, HB. (2015). Association between antibiotic exposure, bronchiolitis, and TLR4 (RS1927911) polymorphisms in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 7(2):167-74. Recuperado de: [http://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&id=10.4168/aaair.\(2015\).7.2.167&code=0166AAIR&vmode=FULL](http://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&id=10.4168/aaair.(2015).7.2.167&code=0166AAIR&vmode=FULL)
- Li, YF, Gauderman, WJ, Avol, E. (2006). Associations of tumor necrosis factor g-308a with childhood asthma and wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 173(9):970–6. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200508-1256OC>
- Linneberg A, Østergaard C, Tvede M. (2003). IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 111(4):847–53. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674903006997>
- Llorca J, Fariñas-Álvarez C, Delgado-Rodríguez M. (2001). Fracción atribuible poblacional: cálculo e interpretación. *Gac Sanit* 15(1):61-7. Recuperado de: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911101715191](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911101715191)
- Lodge, CJ, Zaloumis, S, Lowe, AJ. (2014). Early-life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort. *J Pediatr.*164(2):289-94

Recuperado de:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347613012274>

- Lopez N, de Barros-Mazon S, Vilela MM. (2002). Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. *Eur Respir J.* 20(3):640-5 Recuperado de:  
<http://www.erj.ersjournals.com/content/20/3/640.short>
- Lowe, LA, Simpson, A, Woodcock, A. (2005). Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 171:231-7  
Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200406-695OC>
- Luijk, MPCM and Sonnenschein-van der Voort, AMM. (2015). Is parent-child bed-sharing a risk for wheezing and asthma in early childhood? *Eur Respir J* 45(3):661-9. Recuperado de:  
<http://www.erj.ersjournals.com/content/45/3/661.short>
- Lv N, Xiao L, Ma J. (2014). Dietary pattern and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma and Allergy.* 7:105–121. Recuperado de:  
<http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC4137988/>
- Lynch JP, Sikder MAA, Curren BF. (2017). The Influence of the microbiome on early-life severe viral lower respiratory infections and asthma—food for thought? *Front. Immunol.* 8:156. Recuperado de:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5311067/pdf/fimmu-08-00156.pdf>.
- Lynch, SV, Wood, RA, Boushey, H. (2014). Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 134(3):593-601 Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674914005934>

- Mallol J, García-Marcos L, Sole D', Brand P, the EISL Study Group. (2010). International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 65(11):1004-9  
Recuperado de:  
<https://udesantiago.pure.elsevier.com/en/publications/international-prevalence-of-recurrent-wheezing-during-the-first-y>
- Mallol, J, Andrade, R, Auger F. (2005). Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 33(5):257-63. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-linkresolver-wheezing-during-first-year-life-13080928>
- Mansbach, JM, McAdam, AJ, Clark, S. (2008). Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 15(2):111–8. Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1553-2712.2007.00034.x/full>
- Margolis, PA, Greenberg, RA, Keyes LL. (1992). Lower respiratory illness in infants and low socioeconomic status. *Am J Public Health*. 82(8):516-22.  
Recuperado de:  
<http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.82.8.1119>
- Martindale S, Mc Neill G, Devereux G. (2005). Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 171(2):121–8. Recuperado de:  
<http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200402-220OC>
- Martínez FD. (2001). Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 107:449-55. Recuperado de:  
<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/pats.200504-044AW>

- Martínez FD. (2005). Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2(2):157-61. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/pats.200504-044AW>
- Martínez FD. (2009). The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol. (Madr)* 37:249-51  
Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054609000597>
- Martínez FD. (2016). Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 375:871-8. Recuperado de: DOI: 10.1056/NEJMra1603287,  
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1603287>
- Martínez, FD, Wright, AL, Taussig, LM. (1995). Asthma and wheezing in the first six years of life: relation with lung function, total serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 332:133-8.
- Masoli M, Fabian D, Holt S. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 59(5):469-78.  
Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x/full>
- Mata- Fernández C, Fernández-Benítez M, Guillén Grima F. (1999). Validación del cuestionario ISAAC para asma bronquial en niños atópicos vistos en la consulta de alergología. *Anales Españoles de Pediatría. XVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Pediatría.* Junio, 131:3
- Mata- Fernández C, Fernández-Benítez M, Pérez-Miranda M. (2005). Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 15(3): 201-210. Recuperado de:  
<http://www.jiaci.org/issues/vol15issue03/8.pdf>

- Matricardi P, Illi S, Grüber C. (2008). Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Resp J.* 32: 585-92. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480107>
- McConnochie KM. (1983). Bronchiolitis. What's the name. *AM J Dis Child* 137(1):11-3. Recuperado de: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=510756>
- McKay, KO. (2000). Gender differences in airway wall structure in infant lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 161:A111.
- Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA. (2011). Prevalência de sibilância e fatores de risco associados em crianças no primeiro ano de vida, residentes no Município de Recife, Pernambuco, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 27(8):1551-1559. Recuperado de: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2011000800010&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000800010&lng=pt&tlng=pt)
- Melén E, Kere J, Pershagen G. (2004). Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 34(6):839-44. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2004.01957.x/full>
- Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K. (2011). Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect.* 119(6):748-56. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114807>
- Mendonca LR, Veiga RV, Dattoli VC. (2012). Toxocara seropositivity, atopy and wheezing in children living in poor neighbourhoods in urban Latin American. *PLoS Negl Trop Dis* 6(11):e1886. Recuperado de: DOI:10.1371/journal.pntd.0001886 <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001886>

- Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM. (2010). Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. *Journal of Asthma*. 47(1):7–13. Recuperado de:  
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02770900903380996?journalCode=ijas20>
- Midulla F, Scagnolari C, Bonci E. (2010). Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 95(1):35–41. Recuperado de: <http://adc.bmj.com/content/95/1/35.short>
- Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN. (2013). Viral etiologies of Infant Bronchiolitis, Croup and Upper Respiratory Illness during Four Consecutive Years. *Pediatr Infect Dis J*. 32(9): Recuperado de:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880140/>
- Ministerio de Justicia (MINJUS). (2017). Resolución No. Gaceta Oficial de la República de Cuba. 115(7 Extr.):115-145. Recuperado de:  
<http://www.gacetaoficial.cu>
- Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP). (1999). Programa Nacional de Atención Materno Infantil. La Habana: MINSAP; Recuperado de:  
[http://www.sld.cu/sistema\\_de\\_salud/metodologica/materno-infantil.html](http://www.sld.cu/sistema_de_salud/metodologica/materno-infantil.html)
- Moin M, Movahedi M, Tavakol M. (2015). The effect of maternal age on childhood asthma. *IJMS*. 26(3-4):152-4. Recuperado de:  
<http://ijms.sums.ac.ir/index.php/IJMS/article/view/2676/934>
- Murray J, Bottle A, Sharland M. (2014). Medicines for Neonates Investigator Group. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 9(2):e89186. Recuperado de:  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089186>

- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD. (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375(9725):1545–55. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610602061>
- Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF. (2015). Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. *Nature communications*. 6:7486. Recuperado de:DOI:10.1038/ncomms8486 <https://www.nature.com/articles/ncomms8486>
- Observatorio del Estudio ISAAC. (2014). Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria Recuperado de: <http://www.respirar.org/index.php/respirar/epidemiologia/observatorio-del-estudio-isaac>
- Oliveira Costa SB, Tainski Azevedo AL, Revillion de Oliveira MC. (2013). Impacto das crises de sibilância em crianças de 0 a 3 anos de uma área de baixa renda no sul do Brasil. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 23(4):239-43. Disponible em: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5664014.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2010). Estadísticas Sanitarias Mundiales. Parte II. Indicadores Sanitarios Mundiales; (2010). Ginebra: OMS; Recuperado de: [www.who.int/whosis/whostat/ES\\_WHS10\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS10_Full.pdf)
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2014). Estadísticas Sanitarias Mundiales (2014). Ginebra: OMS; Recuperado de: [http://www.who.int/whosis/whostat/ES\\_WHS10\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS10_Full.pdf)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2015). Organización Mundial de la Salud (OMS). El embarazo en la adolescencia. *Boletín Informativo Jul* Recuperado de: [http://www.paho.org/nic/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=714&Itemid=235](http://www.paho.org/nic/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=714&Itemid=235)

- Oropeza Fernández S, Acosta Herrera B, Piñón Ramos A, Valdés Ramírez O, Savón Valdés C, González Muñoz G, et al. (2011). Diagnóstico molecular del virus influenza A (H1N1) 2009 y otros virus respiratorios, durante la primera ola pandémica en Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 63(2):147-54. Recuperada en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602011000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000200007)
- Oropeza Fernández, S, Acosta Herrera, B, Piñón Ramos, A. (2011). Diagnóstico molecular del virus influenza A (H1N1) 2009 y otros virus respiratorios, durante la primera ola pandémica en Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 63(2):147-54  
Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602011000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000200007)
- Ortiz-Hernández L, Janssen I. (2014). Social disorder, physical activity and adiposity in Mexican adults: Evidence from a longitudinal study. *Health Place* 30:13-19 Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353829214001051>
- Overeem MM, Verhagen LM, Hermans PW, Nogal B, Sánchez AM, Acevedo NM, et al. (2014) Recurrent wheezing is associated with intestinal protozoan infections in Warao Amerindian children in Venezuela: a cross-sectional survey. *BMC Infectious Diseases*. 4:293. Recuperado de: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-293>
- Øymar K, Skjerven HO, Mikalsen IM. (2014). Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. Apr 22:23: Recuperado de: **DOI:** 10.1186/1757-7241-22-23. <http://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-7241-22-23>
- Pacheco-Gonzalez RM, Mallol J, Solé D, PLP Brand, Perez-Fernandez V, Sanchez-Solis M, et al. (2010). Factors associated with the time to the first wheezing episode in infants: a cross-sectional study from the International Study

of Wheezing in Infants (EISL). Primary Care Respiratory Medicine. 26:15077.

Recuperado de:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721498/pdf/npjpcrm\(2015\).77.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721498/pdf/npjpcrm(2015).77.pdf)

- Parra Cruz, M, Peña Hidalgo, B, Aguilera Bauzá, MP. (2008). Costos hospitalarios por bronquiolitis aguda en el Hospital Pediátrico Provincial de Holguín. Correo Científico Médico de Holguín. 12(1):1-10. Recuperado de: <http://www.cocmed.sld.cu/no121/pdf/n121ori6.pdf>
- Patelarou E, Tzanakis N, Kelly FJ. (2015). Exposure to indoor pollutants and Wheeze and asthma development during early childhood. Int J Environ Res Public Health. Apr 1312(4):3993-4017. Recuperado de: <http://www.mdpi.com/1660-4601/12/4/3993>
- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST. (2011). WAO white book on allergy. Milwaukee (WI): World Allergy Organization. p. 1-216.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R. (2007). Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax 62(9):758-66 Recuperado de: <http://thorax.bmj.com/content/62/9/758.short>
- Penders J, Kummeling I, Thijs C. (2011). Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 38:295–302. Recuperado de: DOI: 10.1183/09031936.00105010 <http://erj.ersjournals.com/content/38/2/295.short>
- Perdikidis Olivieri L. (2013). Meta-análisis del uso de antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor postoperatorio en niños. Evid Pediatr 9:34. Recuperado de: [http://www.crd.york.ac.uk/NIHR\\_CRDWEB/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12012007514&UserID=0#.UY4GV9hd118](http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_CRDWEB/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12012007514&UserID=0#.UY4GV9hd118)

- Perona JS, González-Jiménez E, Aguilar-Cordero MJ. (2013). Structural and Compositional Changes in Erythrocyte Membrane of Obese Compared to Normal-Weight Adolescents. *The Journal of membrane biology*. 246(12):939-47. Recuperado de: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00232-013-9596-x>
- Perzanowski MS, Miller RL, Thorne PS. (2006). Endotoxin in inner-city homes: associations with wheeze and eczema in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 117(5):1082–89 Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674906000418>
- Pessi T, Virta M, Adjers K. (2005). Genetic and environmental factors in the immunopathogenesis of atopy: Interaction of helicobacter pylori infection and il4 genetics. *International Archives of Allergy and Immunology*. 137(4):282-8. Recuperado de: <http://www.karger.com/Article/Fulltext/86421>
- Petersen C, Round JL. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 16(7):1024-33. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cmi.12308/full>
- Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. (2002). The Melbourne Asthma Study (MAS): 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 109(2):189-94. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674902837940>
- Phipatanakul W, Celedón JC, Sredl DL. (2005). Mouse exposure and wheeze in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 94(5):593–99 Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120610611398>
- Pierangeli A, Scagnolari C, Selvaggi C, Monteleone K, Verzaro S, Nenna R, et al. (2012). Virological and clinical characterization of respiratory infections in children attending an emergency department during the first autumn–winter circulation of pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus. *Clin Microbiol Infect* 18: 366–373 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03590.x.

- Piotrowska Z, Vazquez M, Shapiro Eweibel, C. (2009). Rhinovirus are a major cause of wheezing and hospitalitation in children less than 2 year of age. *Pediatr Infect Dis J* 28(1):25-9. Recuperado de:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4639321/>
- Pitter G, Filip Ludvigsson J, Romor P. (2016). Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur J Epidemiol* 31:85–94. Recuperado de:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-015-0038-1> DOI  
10.1007/s10654-015-0038-1
- Polk S, Sunyer J, Muñoz-Ortíz L. (2004). A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 170(3):273-8. Recuperado de:  
<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200310-1348OC>
- Popovic M, Rusconi F, Zugna D. (2016). Prenatal exposure to antibiotics and wheezing in infancy: a birth cohort study. *Eur Respir J*. 47(3):810-7. Recuperado de: <http://erj.ersjournals.com/content/47/3/810>
- Porta F, Mussa A, Baldassarre G. (2016). Genealogy of breastfeeding. *European Journal of Pediatrics* 175(1):105-112. Recuperado de: DOI: 10.1007/s00431-015-2605-6 <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/genealogy-of-breastfeeding>
- Puig C, Fríguls B, Gómez M. (2010). Relationship between Lower Respiratory Tract Infections in the First Year of Life and the Development of Asthma and Wheezing in Children. *Arch Bronconeumol* 46(10):514-21. Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1579212911600049>
- Ranciére F, Nikasinovic L, Bousquet J. (2013). Onset and persistence of respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth cohort. *Allergy*. 68(9):1158–67. Recuperado de:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12208/abstract;jsessionid=2802C4FBDE7BAAC5A5A15351B81ACB2C.f03t04>

- Rastogi D, Suzuki M, Grealley JM. (2013). Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma. *Sci Rep.* 3:2164  
Recuperado de: [http://www.nature.com/srep/\(2013\)/130716/srep02164/full/srep02164.html?WT.ec\\_id=SREP-692-\(2013\).0801](http://www.nature.com/srep/(2013)/130716/srep02164/full/srep02164.html?WT.ec_id=SREP-692-(2013).0801)
- Razón BH. (1998). Infecciones respiratorias virales en los niños en Cuba: correlación clínico-etiológica. En: Benguigú Y, Valenzuela C. (Ed.). *Investigaciones Operativas sobre el control de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) en América Latina y el Caribe.* Washington, DC: OPS; (Serie HCT/AIEPI-3.E).
- Reina J, Ferrés F, Marinescu C. (2010). Influencia de la pandemia de gripe A (H1N1) en la epidemia de infección respiratoria causada por el virus respiratorio sincitial en la población pediátrica. *Rev Esp Pediatr*, 66(2):104-106. Recuperado en: <http://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2010/REP%2066-2.pdf#page=24>
- Revelas A, Katasos T. (2012). The effects of maternal diet and breastfeeding on children with asthma and allergy. *S Afr Fam Pract* 54(6):492-4. Recuperado de: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20786204.2012.10874281>
- Reyes-Zamora MC, Labrada-Rosado A, Mateo-Morejón M, López-Chacón A. (2012). Sensibilización a tres ácaros domésticos en una población infantil alérgica de Cuba. *Revista Alergia México* 59(3):148-54. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revailemex/ram-2012/ram123g.pdf>
- Robaina Suárez, G, Campillo Molieva, R. (2003). Morbilidad y manejo de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. *Rev Cubana Pediatr* 75(3): Recuperado de:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312003000300007&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312003000300007&Ing=es)

- Roberts G, Zhang H, Karmaus W. (2012). Trends in cutaneous sensitization in the first 18 years of life: results from the 1989 Isle of Wight birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 42:1501–9 Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2012.04074.x/full>
- Robinson CL, Baumann LM, Romero K. (2011). Effect of urbanisation on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting. *Thorax* 66(12):1051-7 Recuperado de:  
<http://thorax.bmj.com/content/66/12/1051.short>
- Rochat M, Illi S, Ege M, Lau S. (2010). Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 126(6):1170-5. Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491001417X>
- Rodríguez Bertheau AM, Fundora Hernández H, Venero Fernández S, Suárez Medinal R, Rodríguez Rey A, Martínez Rodríguez I. (2013). Evaluación externa de la calidad en Hematología. *Rev. Cub Inv Biomédicas* 32(1):0-0. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v32n1/ibi12113.pdf>
- Rodríguez de la Vega A, Tejeiro A, Robí A. (1983). Investigación sobre prevalencia nacional de asma bronquial en Cuba. *Rev Cub Adm Salud.* abril-junio, 9:95-118.
- Rodríguez de la Vega A. (1975). Investigación sobre prevalencia y herencia de asma bronquial en San Antonio de los Baños. *Rev Cub Med*;14:3-13.
- Rodríguez Gómez, G, Molina Cintra, Mc, Quintana Llanio, L. (2015). Fecundidad. Estudio y comportamiento. *América Latina y Cuba. Revista Novedades en Población* ene-jun 11(21):5-77 Recuperado de:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-4078\(2015\).](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-4078(2015).)

[000100005](#)

- Rodríguez Serna A, Astobiza Beobide E, González Balenciaga M. (2006). Cambios en los hábitos poblacionales en el tratamiento de la fiebre en la infancia. *An Pediatr (Barc)* 64(5):497-8.
- Rodríguez-Cotto RI, Ortiz-Martínez MG, Rivera-Ramírez E. (2013). African dust storms reaching Puerto Rican coast stimulate the secretion of IL-6 and IL-8 and cause cytotoxicity to human bronchial epithelial cells (BEAS-2B). *Health* 5(10A2):14-28 Recuperado de:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4082624/>
- Rodríguez-Ojea A, Jimenez S, Berdasco A. (2002). The nutrition transition in Cuba in the nineties: an overview. *Public Health Nutr* 5(1ra):129–33.  
Recuperado de: [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S1368980002000186](http://journals.cambridge.org/abstract_S1368980002000186)
- Rogozinska, E, D'Amico, MI, Khan, KS. (2016). Development of composite outcomes for individual patient data (IPD) meta-analysis on the effects of diet and lifestyle in pregnancy: a Delphi survey. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 123(2):190-8. Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.13764/full>
- Rojas TI, Martínez E, Aira MJ, Almaguer M. (2008). Aeromicota de ambientes internos: comparación de métodos de muestreo. *Boletín Micológico* 23:67-73.  
Recuperado de:  
<http://micologia.uv.cl/index.php/Bolmicol/article/viewFile/123/108>
- Romagnani S. (1992). Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol* 98(4):279–85 Recuperado de:  
<http://www.karger.com/Article/Abstract/236199>

- Rosa AM, Jacobson Lda S, Botelho C. (2013). Prevalence of wheezing and associated factors in children under 5 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil. *Cad Saude Pública* 29(9): Recuperado de:  
[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X\(2013\).001300021&Ing=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X(2013).001300021&Ing=en&nrm=iso&tlng=en)
- Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C. (2004). Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* Dec 82(12):895-903. Recuperado de:  
[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0042-96862004001200005&Ing=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862004001200005&Ing=en)
- Rudan I. (2008). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 86(5):408–16 Recuperado de:  
[http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0042-96862008000500019&script=sci\\_abstract&tlng=fr](http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0042-96862008000500019&script=sci_abstract&tlng=fr)
- Rullo VE, Arruda LK, Cardoso MR. (2009). Respiratory infection, exposure to mouse allergen and breastfeeding: role in recurrent wheezing in early life. *Int Arch Allergy Immunol* 150(2):172-8. Recuperado de:  
<http://www.karger.com/Article/Fulltext/218120>
- Rylander E, Pershagen G, Eriksson M. (1993). Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *Eur J Epidemiol* 9(5):517-26. Recuperado de: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00209530>
- Salinas J, Lera L, González CG, Vio F. (2016). Evaluación de una intervención educativa nutricional en trabajadores de la construcción para prevenir enfermedades crónicas no transmisibles en Chile. *Rev. Méd. Chile* 144(2):194-201. Recuperado de:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872016000200008&Ing=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200008&Ing=es)

- Sandin A, Bjorkstén B, Braback L. (2004). Development of atopy and wheezing symptoms in relation to heredity and early pet keeping in a Swedish birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 15:316–22 Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3038.2004.00166.x/full>
- Savenije OE, Granell R, Caudri D. (2011). Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 127(6):1505-12 Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674911002570>
- Savón Valdes C, Goyenechea A, Reyes MC, Valdés O, González G, Acosta B, et al. (2012). Etiología de la bronquiolitis y factores de riesgo en niños cubanos hospitalizados. En: *Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012. La Habana 3-7 de diciembre.*
- Schaub B, Lauener R, von Montiu E. (2006). The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 117(5):969–77 Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674906006452>
- Seyedrezazadeh E, Pour Moghaddam M, Ansarin K. (2014). Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* 72(7):411–428. Recuperado de: DOI:10.1111/nure.12121.  
<https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-abstract/72/7/411/1824902/Fruit-and-vegetable-intake-and-risk-of-wheezing>
- Shaaban R, Zureik M, Soussan D. (2008). Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *The Lancet*. 372(9643):1049-57  
Recuperado de:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608614464>
- Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ. (2004). Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J*. 24:292–7 Recuperado de: <http://erj.ersjournals.com/content/24/2/292.short>

- Shankardass K, McConnell R, Jerrett M, (2009). Parental stress increases the effect of traffic-related air pollution on childhood asthma incidence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106(30):12406–11 Recuperado de:  
<http://www.pnas.org/content/106/30/12406.short>
- Shankardass K, McConnell RS, Milam J. (2007). The association between contextual socioeconomic factors and prevalent asthma in a cohort of Southern California school children. *Soc Sci Med* 65(8):1792–806  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953607003231>
- Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D, ALSPAC Study Team. (2001). Avon Longitudinal Study of Parents and children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 (1/2) years. *Int J Epidemiol* 30:1473-84. Recuperado de:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821366>
- Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. (2015). Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Journal Health Global* 5(1). Recuperado de: DOI: 10.7189/jogh.05.010408  
<http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC4593292&blobtype=pdf>
- Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. (2015). Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health* 5(1). Recuperado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593292/>
- Silvestri M, Franchi S, Pistorio A. (2014). Smoke exposure, wheezing, and asthma development: A systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatric Pulmonology* 50(4):353-62 Recuperado de:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.23037/full>

- Simons E, Dell SD, Beyene J, To T, Shah PS. (2011). Is breastfeeding protective against the development of asthma or wheezing in children? A systematic review and meta-analysis. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 7(Suppl 2):A11. DOI: 10.1186/1710-1492-7-S2-A11 Recuperado de: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1710-1492-7-S2-A11>
- Simpson A, Tan VY, Winn J. (2010). Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 181:1200–6. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200907-1101OC>
- Sofia Bezerra de Oliveira Costa. (2013). Impacto das crises de sibilância em crianças de 0 a 3 anos de uma área de baixa renda no sul do Brasil. *Scientia Medica (Porto Alegre)*;23(4):239-243. Recuperado de: <file:///D:/Downloads/Dialnet-ImpactOfWheezingEpisodesInChildren0To3YearsOldFrom-5664014.pdf>
- Souza VM, Sales IR, Peixoto DM, Assis Costa VM, Rizzo JA, Silva AR, et al. (2012). Giardia lamblia and respiratory allergies: a study of children from an urban area with a high incidence of protozoan infections. *J Pediatr (Rio J)*. 88(3):233-8. Recuperado de: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572012000300009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572012000300009&script=sci_arttext)
- Stang P, Brandenburg N, Carter B. (2001). The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 155(1):95-6. Recuperado de: <http://archopht.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=190194>
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ. (1997). Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 52(11):946-52. Recuperado de: <http://thorax.bmj.com/content/52/11/946.abstract>

- Stein RT, Martínez FD. (2004). Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 5(2):155–61. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054204000211>
- Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF. (2009). The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 123(1):131-7. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674908019180>
- Stern DA, Morgan WJ, Halonen M. (2008). Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *The Lancet* 372(9643):1058-64 Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608614476>
- Stevens CA, Turner D, Kuehni CE. (2003). The economic impact of preschool asthma and wheeze. *Eur Respir J* 21(6):1000-6. Recuperado de: <http://erj.ersjournals.com/content/21/6/1000.short>
- Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB. (2000). Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154(1):55–61 Recuperado de: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=348500>
- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ. (2012). Respiratory syncytial virus associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997–2006. *Pediatr Infect Dis J*. 31(1):5–9. Recuperado de: [http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2012/01000/Respiratory\\_Syncytial\\_Virus\\_associated.3.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2012/01000/Respiratory_Syncytial_Virus_associated.3.aspx)
- Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD. (2013). Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma and rhinitis risk. *Clinical &*

Experimental Allergy. 43(2):233–41. Recuperado de:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.12050/full>

- Sun H, Sun Q, Jiang W. (2015). Prevalence of rhinovirus in wheezing children: a comparison with respiratory syncytial virus wheezing. *Braz J Infect Dis*. Recuperado de: DOI: 10.1016/j.bjid.(2015). .12.005  
<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v20n2/1413-8670-bjid-20-2->
- Sun W, Svendsen ER, Karmaus WJJ. (2015). Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma* 52(7):647-52. Recuperado de:  
<http://informahealthcare.com/jas>
- Suzuki M, Thiem VD, Yanai H. (2009). Association of environmental tobacco smoking exposure with an increased risk of hospital admissions for pneumonia in children under 5 years of age in Vietnam. *Thorax* 64(6):484–9 Recuperado de:  
<http://thorax.bmj.com/content/64/6/484.short>  
symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulmonary Medicine* 12(13): Recuperado de: **DOI:** 10.1186/1471-2466-12-13  
<https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-12-13>
- Taussig L, Wright A, Holberg J. (2003). Tucson Children’s Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* Nov 111(4):1013 Recuperado de: Doi:10.1067/mai.2003.162 <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2802%2991481-8/fulltext>
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E (2003). Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 289 (2):179–86. Recuperado de:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=195750>

- Thomson CD, Wickens K, Miller J. (2012). Selenium status and allergic disease in a cohort of New Zealand children. *Clin Exp Allergy* 42(4):560–7 Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2011.03924.x/full>
- Thomson JA, Widjaja C, Darmaputra AAP. (2010). Early childhood infections, immunisation, and the development of allergic disease in particular asthma in a high-risk cohort: a prospective study of allergy-prone children from birth to six years. *Pediatr Allergy Immunol.* 21(7):1076–85. Recuperado de: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3038.\(2010\).01018.x/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3038.(2010).01018.x/full)
- Tischer CG, Hohmann C, Thiering E. (2011). Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy.* 66:1570-9 Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2011.02712.x/full>
- Tsai C-H, Huang J-H, Hwang B-F. (2010). Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitis symptoms among children in Taiwan. *Respir Res.* 11(1): Recuperado de: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-11-11>
- Turunen R. (2016). The first wheezing episode in small children: virus etiology, clinical characteristics and one-year outcome. Recuperada en: <http://doria32-kk.lib.helsinki.fi/handle/10024/125882>
- Uekert SJ, Akan G, Evans MD. (2006). Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 118:d1375-81 Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674906019099>
- UNICEF/WHO. (2006). Pneumonia: The forgotten killer of children, Recuperado de: [http://www.childinfo.org/files/Pneumonia\\_The\\_Forgotten\\_Killer\\_of\\_Children.pdf](http://www.childinfo.org/files/Pneumonia_The_Forgotten_Killer_of_Children.pdf)

- Valcárcel Vidal I, Razón Behar R, Ramos Carpenté LT. (2008). Sibilancias recurrentes en el niño. *Rev Cubana Pediatr* oct-dic 80(4): Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312008000400001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000400001&lng=es)
- Valkonen H, Waris M, Ruohola A. (2009). Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy*. 64(9):1359–65. Recuperado de: DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02022.x <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2009.02022.x/pdf>
- Van de Loo KFE, van Gelder MMHJ, Roukema J, Roeleveld N, Merkus PJFM, Verhaak CM. (2016). Prenatal maternal psychological stress and childhood asthma and wheezing: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*. Jan 47(1):133-46; Recuperado de: DOI: 10.1183/13993003.00299-2015. <http://erj.ersjournals.com/content/47/1/133.abstract>
- Van der Hulst AE, Klip H, Brand PLP. (2007). Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120(3):565-9. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674907010378>
- Van der Werff SD, Polman K, Ponce MC. (2012). Childhood Atopic Diseases and Early Life Circumstances: An Ecological Study in Cuba. *PLoS ONE*. 7(6):e39892. Recuperado de: DOI:10.1371/journal.pone.0039892 <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0039892>
- Van Schayck OCP, Maas T, Kaper J. (2007). Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119(6):1323-8. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674907004204>

- Varona-Pérez P, Fabre-Ortíz D, Venero-Fernández SJ. (2014). Prevalencia y factores de riesgo de asma en adolescentes cubanos. Vigencia de la encuesta nacional. INFOHEM. abril-junio; 12(2):0-0.
- Venero Fernández SJ, González Barcala FJ, Suárez Medina R. (2008). Epidemiology of asthma mortality in Cuba and its relation to climate, 1989 to 2003. MEDICC Review. 10(3):24-29. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicreview/mrw-2008/mrw083f.pdf>
- Venero Fernández SJ, Varona Pérez P, Fabré Ortiz D, Suárez Medina R. (2009). Asma Bronquial y Rinitis en escolares de Ciudad de La Habana. Centro ISAAC Cuba, 2001-2002. Rev Cubana Hig Epidemiol. Ene-Abril. 47(1):0-0 Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032009000100005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032009000100005)
- Victora CG, Bah IR, Barros AJ. (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. The Lancet. 387:475–90 Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615010247>
- Vink N, Boezen HM, Postma DS, Rosmalen JGM. (2013). Basal or stress-induced cortisol and asthma development. The TRAILS study. Eur Respir J Apr 41(4):846-52 Recuperado de: <http://erj.ersjournals.com/content/41/4/846.short>
- Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R. (2000). Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. Clinical Exp Allergy Sep; 30(9):1230-34 Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2222.2000.00959.x/pdf>
- Vrijheid M, Casas M, Bergstrom A, Carmichael A. (2012). European birth cohorts for environmental health research. Environ Health Perspect. 120(1):29-37 Recuperado de: <https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-00875997/>

- Wahn U. (2000). What drives the allergic march? *Allergy*. 55(7):591-9  
Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1398-9995.2000.00111.x/full>
- Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF. (2009). Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *J Bras Pneumol* 35(3):199-205 Recuperado de: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132009000300002&script=sci\\_arttext&tlng=ES](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132009000300002&script=sci_arttext&tlng=ES)
- Warner JO, Naspitz C. (1998). Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol*. 25(1):1-17.
- Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B and ISAAC Phase Two Study Group. (2007). Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 176(6):565-74. Recuperado de: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200607-994OC>
- Welliver R. (2007). Temperature, humidity, and ultraviolet B radiation predict community respiratory syncytial virus activity. *Pediatr Infect Dis J*. 26(11 Suppl.):S29-S35. Recuperado de: [http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2007/11001/Temperature,\\_Humidityand\\_Ultraviolet\\_B\\_Radiation.2.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2007/11001/Temperature,_Humidityand_Ultraviolet_B_Radiation.2.aspx)
- Wenzel SE. (2006). Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 368(9537):804–13. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606692908>
- Wesley AG. (1991). Prolonged after-effects of pneumonia in children. *S Afr Med J*. 79(2):73-6. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1989091>
- Wickens K, Beasley R, Town I. (2011). The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 41(3):399-406

Recuperado de: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.\(2010\).03610.x/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.(2010).03610.x/full)

- Winer RA, Qin X, Harrington T. (2012). Asthma incidence among children and adults: Finding from the behavioral risk factor surveillance system asthma call-back survey- United State, 2006-2008. *Journal of asthma* 49:16-22.  
Recuperado de: DOI:10.3109/02770903.2011.637594  
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02770903.2011.637594>
- World Health Organization. WHO. (2013). Burden of disease from household air pollution for 2012. Geneva: WHO; Recuperado de:  
[http://www.who.int/phe/health\\_topics/outdoorair/databases/HAP\\_BoD\\_results\\_March\(2014\).pdf](http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/HAP_BoD_results_March(2014).pdf)
- World Lung Foundation. WLF. (2010). The acute respiratory infections atlas. New York: Book House Group Inc.
- Wouk K, Lara-Cinisomo S, Stuebe AM. (2016). Clinical interventions to promote breastfeeding by latinas: A meta-analysis. *Pediatrics*. 137(1): e (2015). - 423. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702022/>
- Yamamoto N, Nagano J. (2015). Parental stress and the onset and course of childhood asthma. *Bio PsychoSocial Medicine*. 9:7
- Yau KI, Fang LJ, Shieh KH. (1999). Factors predisposing infants to lower respiratory infection with wheezing in the first two years of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 82:165-170. Recuperado de:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071520>
- Young S, Arnott J, O'Keefe PT. (2000). The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J*. 15:151-157  
Recuperado de: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/15/1/151.full.pdf>
- Yun Kim H, Ho Shin Y, Yung Yum H. (2013). Patterns of sensitization to common food and inhalant allergens and allergic symptoms in pre-school

children. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 49:272–7 Recuperado de:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.12150/full>

- Zhu T, Zhang L, Qu Y, Mu D. (2016). Meta-analysis of antenatal infection and risk of asthma and eczema. *Medicine (Baltimore)*. Aug 95(35):(e4671)

Recuperado de: DOI: 10.1097/MD.0000000000004671.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008575/pdf/medi-95-e4671.pdf>

- Zugna D, Galassi C, Annesi-Maesano I. (2015). Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: a pooled analysis of 14 birth cohorts. *Int J Epidemiol* Feb. 44(1):199-208. Recuperado de:

[http://ije.oxfordjournals.org/content/early/\(2015\)./01/24/ije.dyu260.short](http://ije.oxfordjournals.org/content/early/(2015)./01/24/ije.dyu260.short)

## **CAPITULO VIII. ANEXOS**

## **CAPITULO VIII. ANEXOS**

### ***Anexo 1. Formulario de consentimiento informado***

#### **“Historia Natural de la Sibilancia en una Cohorte de niños de Ciudad de La Habana (HINASIC)”.**

Estimado mamá/papá:

La sibilancia (pitos o silbidos en el pecho) es una condición muy frecuente en la práctica médica, representando el síntoma cardinal en varias enfermedades en la infancia, dentro de ellas el “asma bronquial”. Es de extremo interés para nuestro país el conocimiento de la etapa de la vida en que surgen el asma, con que magnitud y cuáles son los factores que la determinan o exacerban. De ahí el interés de la realización de esta investigación propuesta por el Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Cuba y la Colaboración del Hospital Pediátrico de Centro Habana.

Al ser seleccionado su niño para el estudio, se le pide su cooperación para las extracciones de sangre, y muestras de heces fecales así como en llenar un cuestionario sobre los diferentes factores y características de las enfermedades respiratorias.

Si usted está de acuerdo en que su niño participe en el estudio debe seguir las instrucciones que se le brindarán y se le proporcionará toda la explicación que usted necesite. Antes de empezar el estudio se les dará información sobre el mismo y se procederá a la firma de la planilla de consentimiento, de la cual usted mantendrá una copia.

Se le realizará la extracción de sangre para la determinación de diferentes componentes sanguíneos (hemograma completo, conteo total de eosinófilos, IgE total) y heces fecales siendo de obligatoriedad de los pediatras el informarle sobre el resultado de cada análisis realizado. Estos complementarios se indicarán en cada consulta. Al arribo de los 3 años se agregará una inter-consulta con los servicios de alergia indicándose las pruebas correspondientes (prick test e IgE específica). La cantidad total de sangre para dichos exámenes no será mayor de 10mL, extraída con una jeringuilla desechable preferiblemente. También se realizará el llenado de un cuestionario.

Se mantendrán bajo condiciones de extrema seguridad biológica según lo reglamentado, muestra de sueros (seroteca) en el INHEM para ser utilizadas en pruebas de inmunología de ser obtenido los reactivos necesarios, en caso de hacer posible la realización de las técnicas se les informara sobre el resultado de cada análisis realizado.

Todos los exámenes se realizarán centralizados en los laboratorios seleccionados en cada municipio y por un personal altamente entrenado y en el Hospital Pediátrico de Centro Habana, bajo la supervisión del personal médico.

Es importante que usted conozca que en cualquier momento puede abandonar el estudio, sin que esto dañe la relación médico/ paciente o paciente/ institución.

Toda la información recogida durante el proceso será confidencial. Si usted desea alguna información adicional puede solicitarla a los siguientes miembros a cargo de la investigación:

- Dra. Silvia J Venero Fernández (INHEM, Ciudad de La Habana, teléfono 07- 878-7414)
- Dra. Patricia Varona Pérez (INHEM, Ciudad de La Habana, teléfono 07- 878-1479)

Yo he leído la información contenida en el documento anterior y he tenido la oportunidad de hacer preguntas sobre el particular, siendo estas satisfactoriamente contestadas. Yo sé que puedo negarme a participar en el estudio.

Estoy de acuerdo en participar libremente en el estudio. Después de firmar debajo, yo recibiré una copia de este formulario de consentimiento.

Muchas Gracias.

Grupo Coordinador del Proyecto Historia Natural de Sibilancia

Conforme: Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_



13. Cuánto dinero juntan al mes entre todos los que viven en la casa (ingreso total)?  
O 1. Más de 3000 pesos                      O 4. Entre 500 y 1000 pesos  
O 2. Entre 2000 y 3000 pesos              O 5. Menos de 500 pesos  
O 3. Entre 1001 y 1999 pesos

#### **Antecedentes prenatales**

14. Edad de la madre al nacimiento de su bebé: \_\_\_\_\_ años  
15. ¿La madre uso paracetamol durante el embarazo?  
O 1. Nunca    O 2. Algunas veces    O 3. Frecuentemente  
O 4. Diariamente  
16. ¿La madre uso aspirina durante el embarazo?  
O 1. Nunca    O 2. Algunas veces    O 3. Frecuentemente  
O 4. Diariamente

#### **Antecedentes perinatales**

17. ¿Cuál de las siguientes alternativas representa mejor el color de la piel de su bebé?:  
O 1. Blanca                      O 2. Mestiza                      O 3. Negra  
18. Peso al nacer: Kilos: \_\_\_\_\_, Gramos: \_\_\_\_\_  
Ejemplo: si pesó 3 800 gramos sería: Kilos: 3, Gramos: 800  
19. ¿Cuánto midió al nacer? \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ cm  
20. ¿Cuánto pesa ahora?: Kilos: \_\_\_\_\_, Gramos: \_\_\_\_\_  
21. Cuanto mide ahora \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ cm  
22. APGAR al nacer \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
23. ¿Nació su bebé por cesárea?  
O 1. SI                      O 2. NO  
24. Tuvo al nacimiento su bebé antecedentes de distress respiratorio.  
O 1. SI                      O 2. NO  
24.1. De ser afirmativa la respuesta diga ¿por qué causas? (puede marcar más de una)  
O 1. Membrana hialina    O 2. Aspiración de meconio  
O 3. Otros  
24.2. ¿Producto de estas causas fue ventilado?  
O 1. SI                      O 2. NO  
24.2.1. De ser afirmativa la respuesta diga ¿cuántos días?  
O 1) 0 a 9 días                      O 2) 10 a 19 días                      O 3) 20 y más días

#### **Antecedentes patológicos familiares**

25. Su bebé: ¿tiene familiares directos con diagnóstico médico de asma?  
O 1. SI                      O 2. NO  
25.1. Si respondió que SI marque quienes  
O 25.1.1 Mamá    O 25.1.2 Papá    O 25.1.3 Hermanos  
26. Su bebé: ¿tiene familiares directos con alergia nasal (rinitis alérgica)?  
O 1. SI                      O 2. NO  
26.1. Si respondió que SI marque quienes:  
O 26.1.1 Mamá    O 26.1.2 Papá    O 26.1.3 Hermanos  
27. Su bebé: ¿tiene familiares directos con alergia en la piel (dermatitis alérgica)?  
O 1. SI                      O 2. NO  
27.1. Si respondió que SI marque quienes  
O 27.1.1 Mamá    O 27.1.2 Papá    O 27.1.3 Hermanos

#### **Síntomas y sus características**

28. ¿Ha tenido su bebé sibilancias o silbido, jipidos o ruidos en el pecho durante el primer año de vida?  
O 1. SI                      O 2. NO

**Si la respuesta es NO por favor salte a la pregunta “39”**

29. ¿Cuántos episodios de sibilancias o silbido, jipidos o ruidos en el pecho ha tenido éste primer año de vida?  
O 1. Ninguno O 2. Menos de 3 episodios  
O 3. 3 a 6 episodios O 4. Más de 6 episodios
30. ¿A qué edad tuvo su bebé el primer episodio de silbido, jipidos o ruidos en el pecho  
A los \_\_\_ meses
31. ¿Los episodios de silbido jipidos o ruidos en el pecho de su hijo han estado acompañados de catarro?  
O 1. SI O 2. NO O 3. A Veces
32. En estos últimos 12 meses ¿tuvo su bebé tos seca en la noche, sin tener catarro o infección respiratoria?  
O 1. SI O 2. NO
33. ¿En estos últimos 12 meses cuántas veces se ha despertado Ud. en la noche debido a tos con ahogos o silbido, jipido o ruidos en el pecho de su bebé?  
O 1. Nunca  
O 2. Menos de 1 episodio al mes  
O 3. Más de un episodio mensual o bien episodios que duran más de un mes  
O 4. Episodios continuos y permanentes
34. ¿En cuál de los últimos 12 meses se presentaron los episodios de sibilancias o silbido, jipidos o ruidos en el pecho de su hijo? (puede marcar más de uno)  
O Enero O Febrero O Marzo O Abril  
O Mayo O Junio O Julio O Agosto  
O Septiembre O Octubre O Noviembre O Diciembre
35. ¿En estos últimos 12 meses han sido las sibilancias o el silbido, jipido o ruidos en el pecho tan severos (tan fuertes) como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencia (en hospital, o policlínico)?  
O 1. SI O 2. NO
36. ¿En estos últimos 12 meses han sido las sibilancias o el silbido, jipido o ruidos en el pecho tan severos (tan fuertes) que Ud. lo notó ahogado y con mucha dificultad para respirar?  
O 1. SI O 2. NO
37. ¿Ha tenido su bebé bronquitis o bronquiolitis en sus primeros 12 meses de vida?  
O 1. SI O 2. NO
- 37.1. ¿Ha estado su bebé hospitalizado por bronquitis o bronquiolitis?  
O 1. SI O 2. NO
38. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que su bebé tiene asma?  
O 1. SI O 2. NO
39. ¿Ha tenido su bebé neumonía/bronconeumonía?  
O 1. SI O 2. NO
- 39.1. ¿Ha estado su bebé hospitalizado por neumonía/bronconeumonía?  
O 1. SI O 2. NO
40. ¿Cuántos catarros ha tenido su bebé en este primer año de vida: \_\_\_  
40.1. ¿Cuántos meses tenía su bebé cuando tuvo catarro por primera vez? \_\_\_
41. ¿Su bebé tiene o ha tenido erupción con picazón en los siguientes lugares: sitio de flexión del brazo, atrás de las rodillas, en las muñecas, debajo de las nalgas o alrededor del cuello, orejas y ojos durante el primer año de vida?  
O 1. SI O 2. NO

42. Su bebé tiene o ha tenido diagnóstico médico de eccema o dermatitis atópica durante el primer año de vida.  
 O 1. SI            O 2. NO
43. Su bebé tiene o ha tenido diagnóstico de alergia a picadura de insectos durante el primer año de vida.  
 O 1. SI            O 2. NO
44. Su bebé tiene o ha tenido estornudos, o secreción blanca de moco nasal o nariz tupida sin gripe o catarro durante el primer año de vida (rinitis alérgica).  
 O 1. SI            O 2. NO
45. ¿Ha recibido su bebé tratamiento con medicamentos inhalados para abrirle los bronquios (broncodilatadores) en nebulizaciones (Salbutamol)?  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ
46. ¿Ha recibido su bebé tratamiento con corticoides inhalados? (Beclometasona, Budesonida)  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ
- 46.1. ¿Se ha mejorado los síntomas luego del tratamiento?  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ
47. ¿Ha recibido su bebé tratamiento con corticoides oral o parenteral cuando ha estado con silbido, jipido o ruidos en el pecho? Por ejemplo: prednisona, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ
- 47.1. ¿Se ha mejorado los síntomas luego del tratamiento?  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ
48. ¿Ha recibido su bebé tratamiento con medicamentos antihistamínicos orales? Ejemplo Loratadina, Ketotifeno, otros.  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ
- 48.1. ¿Se ha mejorado los síntomas luego del tratamiento?  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ
49. En el primer año de vida ¿Recibió su bebé algún antibiótico cuando tenía sibilancia, silbido, jipido o ruidos en el pecho?  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ
- 49.1. ¿Cuántas veces le dieron antibióticos a su bebé por sus problemas del pecho en el primer año de vida?  
 O (1). Entre 1 y 3 veces    O (3). 7 o más veces  
 O (2). Entre 4 y 6 veces    O (4). Ninguna vez
50. ¿Recibió su bebé antibióticos por alguna de las siguientes causas durante el primer año de vida? (Marque con una X en la columna de la derecha)

50.1. Bronquitis o bronquiolitis	
50.2. Resfriados o Gripe o Influenza	
50.3. Neumonía o bronconeumonía)	
50.4. Faringitis o amigdalitis	
50.5. Otitis	
50.6. Diarrea	
50.7. Infección urinaria	
50.8. Infección de la piel	
50.9. Otras causas	

51. ¿Recibió su bebé paracetamol por alguna causa durante el primer año de vida?  
 O 1. SI                      O 2. NO
- 51.1. Si respondió que SI. ¿Durante estos últimos 6 meses aproximadamente con qué frecuencia le dio paracetamol?  
 O (1). Semanal                      O (3). Menos de una vez al mes  
 O (2). Mensual                      O (4). No recuerdo
52. ¿Recibió su bebé kogrip por alguna causa durante el primer año de vida?  
 O 1. SI                      O 2. NO
- 52.1. Si respondió que SI. ¿Durante estos últimos 6 meses aproximadamente con qué frecuencia le dio kogrip?  
 O (1). Semanal                      O (3). Menos de una vez al mes  
 O (2). Mensual                      O (4). No recuerdo
53. ¿Le dio paracetamol o kogrip a su bebé por alguna de las siguientes enfermedades durante el primer año de vida? ? (Marque con una X en la columna de la derecha)

53.1. Bronquitis o bronquiolitis	
53.2. Resfriados o Gripe o Influenza	
53.3. Neumonía (o bronconeumonía)	
53.4. Faringitis o amigdalitis	
53.5. Otitis	
53.6. Otra causa	

**Datos estilo de vida y ambiente**

54. Respecto al estado técnico de su vivienda ¿Considera usted qué es?:  
 O 1. Buena                      O 2. Regula                      O 3. Mala
55. Respecto a las características de la vivienda diga:  
 55.1. Techo: O 1. Tejas                      O 2. Fibrocemento  
                     O 3. Hormigón (placa) O 4. Otros
- 55.2. Paredes: O 1. Madera                      O 2. Mampostería O 3. Otros
- 55.3. Piso: O 1. Tierra                      O 2. Mosaico                      O 3 Otros
56. ¿Número de habitaciones que tiene su casa excluyendo baño y cocina? \_\_\_\_\_
57. Respecto a la ventilación de su casa. ¿Considera usted qué es?:  
 O 1. Buena                      O 2. Regula                      O 3. Mala
58. Tiene en el interior de su casa plantas ornamentales.  
 O 1. SI                      O 2. NO
59. ¿Tiene baño completo (lavatorio, ducha con agua potable) en el interior (dentro) de su casa?  
 O 1. SI                      O 2. NO
60. ¿Hay moho (hongos) o manchas de humedad en su casa?  
 O 1. SI                      O 2. NO
61. ¿Qué tipo de combustible usa para cocinar en su casa?  
 O 1. Gas                      O 2. Carbón                      O 3. Parafina / kerosén                      O 4. Madera  
 O 5. Electricidad                      O 6. Otra
62. ¿La cocina de su casa (el lugar donde se prepara la comida) está en la habitación donde duerme el niño?  
 O 1. SI                      O 2. NO
63. ¿Tiene aire acondicionado en el dormitorio del niño?  
 O 1. SI                      O 2. NO

64. ¿Tiene cortinas y/o uso de mosquitero en el dormitorio del niño?  
O 1. SI O 2. NO
65. ¿Las paredes del cuarto de su niño fueron recientemente pintadas antes del parto?  
O 1. SI O 2. NO
- 65.1. Si respondió "SI", ¿cuántos meses antes del parto? \_\_\_\_\_
66. ¿Las paredes del cuarto de su niño fueron recientemente pintadas después del parto?  
O 1. SI O 2. NO
- 66.1. Si respondió "SI", ¿cuántos meses después del parto? \_\_\_\_\_
67. El colchón de la cuna de su bebé es:  
O 1. De uso O 2. Nuevo
68. Su bebé a la hora de dormir lo hace:  
O 1. Solo O 2. Acompañado (otra persona)
- 68.1. Si respondió que SI diga por quienes (puede marcar más de una):  
O 1. Padres O 2. Hermanos O 3. Abuelos O 4. Otros
69. ¿A qué edad usó por primera vez jabón para bañar a tu hijo desde su nacimiento?  
O 1. Antes de los 3 meses de edad O 2. 3-6 meses O 3. 6-12 meses  
O 4. Después de los 12 meses O 5. Nunca
70. ¿Cuántas veces por semana usa jabón para bañar a su hijo?  
O 1. Todos los días O 2. 1-3 veces O 3. 4-6 veces O 4. Nunca
71. ¿Usa champú para lavarle el cabello a su hijo?  
O 1. SI O 2. NO
72. ¿Utiliza detergente para lavar las ropas del niño (incluyendo la ropa de cuna)?  
O 1. SI O 2. NO
73. ¿Cuántos hermanos o hermanas tiene su bebé? \_\_\_\_
- 73.1. De ellos cuántos son mayores en edad que su bebé \_\_\_\_
74. ¿Cuántas personas (adultos y niños) viven actualmente en su casa? \_\_\_\_
75. ¿Tiene su bebé las vacunas completas? (las correspondientes al primer año)  
O 1. SI O 2. NO
76. Aproximadamente cuántas horas al día realiza actividades de juego o ejercicios físicos su niño dentro de la casa. \_\_\_\_\_ horas.
77. Aproximadamente cuántas horas al día realiza actividades de juego o ejercicios físicos su niño fuera de la casa. \_\_\_\_\_ horas.
78. ¿Aproximadamente, cuántas horas al día ve tu hijo el televisor? \_\_\_\_\_ horas.
79. ¿Cuántos meses alimentó a su bebé exclusivamente (solamente) con su leche materna (sin rellenos, leches maternizadas, jugos de frutas, u otros alimentos sólidos como sopas etc.)? \_\_\_\_ meses
80. ¿Con qué frecuencia ingiere su bebé alguno de los siguientes productos (no elaborados en casa)?: yogur, flan, papas fritas envasadas, jaleas, chocolate, bebidas de fantasía (gaseosas, etc.), jugos de sobre, en caja o botella, néctar, etc.  
O 1. Nunca O 3. Una vez al mes  
O 2. Una vez a la semana O 4. Todos los días de la semana
81. Identifique cuál de estos alimentos ha ingerido su bebé antes de los:
- 81.1. Seis meses (puede marcar más de uno):  
O 1. Yema de huevos O 2. Frijoles O 3. Cítricos
- 81.2. Nueve meses (puede marcar más de uno):  
O 1. Pescado O 2. Productos ahumados y/o jamón
- 81.3. Un año de edad (puede marcar más de uno):  
O 1. Huevo entero O 2. Productos ahumados y/o jamón
82. ¿Aproximadamente cuántos días a la semana consume su niño vegetales frescos?  
\_\_\_\_\_

83. ¿Aproximadamente al día cuántos vegetales frescos consume su niño? \_\_\_\_\_
84. ¿Aproximadamente cuántos días a la semana consume su niño frutas frescas? \_\_\_\_\_
85. ¿Aproximadamente al día cuántas frutas frescas consume su niño? \_\_\_\_\_
86. ¿Fumó la madre durante el embarazo?  
 1. SI       2. NO
87. ¿Fuma la madre actualmente?  
 1. SI       2. NO  
 87.1. Si respondió SI: ¿Diga cuantos cigarrillos fuma diariamente? \_\_\_\_\_
88. ¿Fuma el padre?  
 1. SI       2. NO  
 88.1. Si respondió SI: ¿Diga cuantos cigarrillos fuma diariamente? \_\_\_\_\_
89. ¿Fuman otras personas dentro de la casa?  
 1. SI       2. NO
90. ¿Diga el total de personas que fuman dentro de la casa? \_\_\_\_\_
91. ¿Alguno de los abuelos del niño fuma?  
 1. SI       2. NO  
 91.1. Si respondió que SI, ¿Cuáles?  
 1. Abuelo materno       2. Abuela materna  
 3. Abuelo paterno       4. Abuela paterna
92. ¿Ha ido su bebé a casa de cuidadoras de niños el primer año de vida?  
 1. SI       2. NO  
 92.1. Si respondió SI: ¿A los cuántos meses de vida entró? \_\_\_\_ (meses)
93. ¿Había alguna mascota (perro, gato, aves, hámster, conejo) en su casa cuando nació su hijo?  
 1. SI       2. NO  
 93.1. Si respondió que SI marque cuáles:  
 1. Perro..... 2. Gato..... 3. Otros.....
94. ¿Tiene actualmente alguna mascota (perro, gato, aves, conejo)?  
 1. SI       2. NO  
 94.1. Si respondió que SI marque cuáles:  
 1. Perro..... 2. Gato..... 3. Otros.....
95. ¿Hay presencia de roedores (ratas o guayabitos) en su casa?  
 1. SI       2. NO
96. ¿Hay presencia vectores (cucarachas) en su casa?  
 1. SI       2. NO
97. Considera Ud. que el lugar en el que vive es un lugar con contaminación atmosférica (humos de fábricas, alto tráfico de vehículos, etc.)  
 1. SI       2. NO  
 97.1. Si respondió que SI especifique cuáles:  
 1. Humos o polvos de fábricas       2. Alto tráfico de vehículos  
 97.2. Si respondió que SI especifique la magnitud:  
 1. Mucho       2. Moderado       3. Poco



- 18.13 \_\_\_ Computadora  
 18.15 \_\_\_ Tostadora/sandwisher  
 18.17 \_\_\_ Plancha  
 18.19 \_\_\_ Lavadora  
 18.14 \_\_\_ Cocina eléctrica  
 18.16 \_\_\_ Ducha o calentador eléctrico  
 18.18 \_\_\_ DVD  
 18.20 \_\_\_ Otros

18.1 ¿Cuáles?

---

**Antecedentes prenatales**

19. Estado nutricional de la madre durante el embarazo  
 O 1. Desnutrida O 2. Bajo peso O 3. Normopeso  
 O 4. Sobrepeso O 5. Obesa
20. Tuvo anemia la madre durante el embarazo  
 O 1. SI O 2. NO
21. ¿La madre uso tratamiento antibiótico (7 a 10 días) durante el embarazo?  
 O 1. Nunca O 2. Una vez O 3. Dos veces O 4. Tres o más veces

**Síntomas y sus características**

22. ¿Ha tenido su niño(a) sibilancia o silbido, jipidos o ruidos en el pecho en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI O 2. NO

**Si la respuesta es NO por favor salte a la pregunta "32"**

23. ¿Cuántos episodios de sibilancia o silbido, jipidos o ruidos en el pecho ha tenido en los últimos 12 meses?  
 O 1. Ninguno O 3. 3 a 6 episodios  
 O 2. Menos de 3 episodios O 4. Más de 6 episodios
24. ¿Los episodios de silbido, jipidos o ruidos en el pecho de su hijo han estado acompañados de catarro?  
 O 1. SI O 2. NO O 3. A veces
25. ¿Cuántos meses hace desde el último episodio de silbido? \_\_\_ meses
26. ¿En los últimos 12 meses cuántas veces se ha despertado Ud. en la noche debido a tos con ahogos o silbido, jipidos o ruidos en el pecho de su niño(a)?  
 O 1. Nunca  
 O 2. Menos de 1 episodio al mes  
 O 3. Más de un episodio mensual o episodios que duran más de un mes  
 O 4. Episodios continuos y permanentes
27. ¿En los últimos 12 meses en cuales meses se presentaron los episodios de sibilancia o silbido, jipidos o ruidos en el pecho de su hijo? (puede marcar más de uno)  
 O Enero O Febrero O Marzo O Abril  
 O Mayo O Junio O Julio O Agosto  
 O Septiembre O Octubre O Noviembre O Diciembre
28. ¿En los últimos 12 meses han sido las sibilancias o el silbido, jipidos o ruidos en el pecho tan severos (tan fuertes) como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencia (en Hospital, o policlínico)?  
 O 1. SI O 2. NO
29. ¿En los últimos 12 meses han sido las sibilancias o el silbido, jipidos o ruidos en el pecho tan severos (tan fuertes) que Ud. lo notó ahogado y con mucha dificultad para respirar?  
 O 1. SI  
 O 2. NO
30. ¿Ha tenido su niño(a) bronquitis o bronquiolitis en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI O 2. NO
- 30.1. Si respondió SI: ¿Ha estado su niño(a) hospitalizado por bronquitis o bronquiolitis?  
 O 1. SI O 2. NO
31. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que su niño(a) tiene asma en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI O 2. NO
- 31.1. Si respondió SI: ¿Ha estado su niño(a) hospitalizado por asma?  
 O 1. SI O 2. NO
32. ¿Ha tenido su niño(a) neumonía/bronconeumonía en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI O 2. NO
- 32.1. Si respondió SI: ¿Ha estado su niño(a) hospitalizado por neumonía/bronconeumonía?  
 O 1. SI O 2. NO
33. En los últimos 12 meses ¿tuvo su niño(a) tos seca en la noche, SIN TENER CATARRO O INFECCIÓN RESPIRATORIA?  
 O 1. SI O 2. NO
34. ¿Cuántos catarros ha tenido su niño(a) en los últimos 12 meses \_\_\_
35. ¿Su niño(a) tiene o ha tenido erupción con picazón en los siguientes lugares: sitio de flexión del brazo, atrás de las rodillas, en las muñecas, debajo de las nalgas o alrededor del cuello, orejas y ojos durante los últimos 12 meses?  
 O 1. SI O 2. NO

36. Su niño(a) tiene o ha tenido diagnóstico médico de eccema o dermatitis atópica en los últimos 12 meses. O 1. SI O 2. NO
37. Su niño(a) tiene o ha tenido diagnóstico médico de alergia a picadura de insectos en los últimos 12 meses. O 1. SI O 2. NO
38. Su niño(a) tiene o ha tenido estornudos, secreción blanca de moco nasal o nariz tupida SIN GRIPE O CATARRO en los últimos 12 meses.  
O 1. SI O 2. NO

**Si la respuesta es NO por favor salte a la pregunta "39"**

38.1. ¿El problema de la nariz estuvo acompañado de lagrimeo y picazón en los ojos?

O 1. SI O 2. NO

38.2. ¿En cuál de los últimos meses se presentó el problema de la nariz? (puedes marcar todos los que considere)

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

38.3. Su niño(a) tiene o ha tenido diagnóstico médico de rinitis alérgica en los últimos 12 meses.

O 1. SI O 2. NO

39. ¿Tuvo el niño(a) algún problema digestivo al ser incorporado algún alimento nuevo?

O 1. SI O 2. NO

**Si la respuesta es NO por favor salte a la pregunta "40"**

39.1. ¿Qué edad tenía el niño(a)? (marque con una X)

Menor de 1 año \_\_\_\_ 1 año \_\_\_\_ 2 años \_\_\_\_

39.2. ¿Cuáles de estos síntomas tuvo? (Marque con una X en la columna de la derecha)

39.2.1. Cólicos	
39.2.2. Diarrea	
39.2.3. Vómitos	
39.2.4. Ronchas o rash en la piel	
39.2.5. Otras	

39.3. ¿Le ha dicho a su niño(a) algún médico que tiene alergia o intolerancia a algún alimento?

O 1. SI O 2. NO O 3. NO SÉ

**Si la respuesta es NO por favor salte a la pregunta "40"**

39.3.1. ¿Qué edad tenía el niño(a) (a) cuando se lo dijeron? \_\_\_\_\_ (años cumplidos)

39.3.2. ¿A cuáles alimentos tuvo alergia?

O 1. Leche de vaca O 2. Cítricos O 3. Pescados o mariscos  
O 4. Alimentos con soya O 5. Huevo O 6. Ahumados O 7. Otros

40. ¿Ha recibido su niño(a) tratamiento con medicamentos inhalados para abrirle los bronquios (broncodilatadores) en nebulizaciones (Salbutamol) en los últimos 12 meses? O 1. SI O 2. NO O 3. NO SÉ

40.1. ¿Se ha mejorado los síntomas luego del tratamiento?

O 1. SI O 2. NO O 3. NO SÉ O 3. No recuerdo

41. ¿Ha recibido su niño(a) tratamiento con corticoides inhalados? (Beclometasona, Budesonida,) en los últimos 12 meses?

O 1. SI O 2. NO O 3. NO SÉ

41.1. ¿Se ha mejorado los síntomas luego del tratamiento?

O 1. SI O 2. NO O 3. NO SÉ O 3. No recuerdo

42. ¿Ha recibido su niño(a) tratamiento con corticoides orales o parenterales cuando ha estado con silbido, jipido o ruidos en el pecho en los últimos 12 meses? Por ejemplo: prednisona, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona

O 1. SI O 2. NO O 3. NO SÉ

**Si la respuesta es NO o NO SÉ por favor salte a la pregunta "43"**

42.1. ¿Se ha mejorado los síntomas luego del tratamiento?

O 1. SI O 2. NO O 3. NO SÉ O 3. No recuerdo

43. Si respondió SI en 41 o 42: ¿Por cuánto tiempo le han mantenido el tratamiento con corticoides aún sin tener las crisis?

O 1. Menos de 3 meses O 2. Hasta 3 meses  
O 3. Hasta 6 meses O 4. Durante los 12 meses

43.1. ¿Cuántos meses hace desde que terminó el último tratamiento con corticoides? \_\_\_\_\_ meses

44. ¿Ha recibido su niño(a) tratamiento con medicamentos antihistamínicos orales, en los últimos 12 meses? Ejemplo: Loratadina, Ketotifeno, otros.  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ

**Si la respuesta es NO o NO SÉ por favor salte a la pregunta “45”**

- 44.1. ¿Se ha mejorado los síntomas luego del tratamiento?  
 O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ            O 3. No recuerdo

- 44.2. ¿Cuáles de estas causas motivaron el uso de antihistamínicos en su niño(a) en los últimos 12 meses? (Marque con una X en la columna de la derecha)

44.2.1. Bronquitis o bronquiolitis	
44.2.2. Resfriados o Gripe o Influenza	
44.2.3. Picadura de insectos	
44.2.4. Faringitis o amigdalitis	
44.2.5. Otitis	
44.2.6. Rinitis/Rinitis alérgica	
44.2.7. Eccema/Dermatitis atópica	
44.2.8. Infección en la piel	
44.2.9. Asma	
44.2.10. Otras causas	

45. En los últimos 12 meses ¿Recibió su niño(a) algún antibiótico cuando tenía silbido, jipido o ruidos en el pecho?    O 1. SI            O 2. NO            O 3. NO SÉ

**Si la respuesta es NO o NO SÉ por favor salte a la pregunta “46”**

- 45.1. ¿Cuántas veces le dieron antibióticos a su niño(a) por sus problemas del pecho en los últimos 12 meses?

O (1). Entre 1 y 3 veces    O (2). Entre 4 y 6 veces    O (3). 7 o más veces    O (4). Ninguna

46. ¿Recibió su niño(a) antibióticos por alguna de las siguientes causas en los últimos 12 meses? (Marque con una X en la columna de la derecha)

46.1. Bronquitis o bronquiolitis	
46.2. Resfriados o Gripe o Influenza	
46.3. Neumonía (o bronconeumonía)	
46.4. Faringitis o amigdalitis	
46.5. Otitis	
46.6. Diarrea	
46.7. Infección urinaria	
46.8. Infección de la piel	
46.9. Otras causas	

47. ¿Cuántos meses hace desde que terminó el último tratamiento con antibióticos? \_\_\_\_\_ meses

48. ¿Recibió su niño(a) paracetamol/Kogrip por alguna causa en los últimos 12 meses?

O 1. SI            O 2. NO

**Si la respuesta es NO por favor salte a la pregunta “49”**

- 48.1. ¿En los últimos 12 meses aproximadamente con qué frecuencia le dio paracetamol/Kogrip?

O (1). Semanal            O (3). Más de una vez al mes

O (2). Mensual            O (4). No recuerdo

- 48.2. ¿Le dio paracetamol o kogrip a su niño(a) por alguna de las siguientes enfermedades en los últimos 12 meses? (Marque con una X en la columna de la derecha)

48.2.1. Bronquitis o bronquiolitis	
48.2.2. Resfriados o Gripe o Influenza	
48.2.3. Neumonía (o bronconeumonía)	
48.2.4. Faringitis o amigdalitis	
48.2.5. Otitis	
48.2.6. Infección urinaria	
48.2.7. Otra causa	

**Datos estilo de vida y ambiente**

49. Respecto al estado técnico de su vivienda ¿Cómo considera que es?:

O 1. Buena            O 2. Regular            O 3. Mala

50. Respecto a las características de la vivienda diga:

- 50.1. Techo:    O 1. Tejas    O 2. Fibrocemento    O 3. Hormigón (placa)    O 4. Otros

50.2. Paredes:    O 1. Madera            O 2. Mampostería            O 3. Otros

50.3. Piso:    O 1. Tierra            O 2. Mosaico            O 3. Otros

51. ¿Número de habitaciones para dormir que tiene su casa? \_\_\_\_\_

52. Respecto a la ventilación de su casa. ¿Cómo considera que es?:  
 O 1. Buena            O 2. Regular            O 3. Mala
53. ¿En los últimos 12 meses ha puesto en el interior de su casa plantas ornamentales?  
 O 1. SI            O 2. NO
54. ¿Tiene baño completo (lavatorio, ducha con agua potable) en el interior de su casa?    O 1. SI  
 O 2. NO
55. ¿Hay moho (hongos) o manchas de humedad en su casa?    O 1. SI            O 2. NO
56. ¿Qué tipo de combustible usa para cocinar en su casa?  
 O 1. Gas            O 2. Parafina / kerosén            O 3. Electricidad            O 4. Otros
57. ¿La cocina de su casa (el lugar donde se prepara la comida) está en la habitación donde duerme el niño(a)?  
 O 1. SI            O 2. NO
58. ¿Ha colocado aire acondicionado en el dormitorio del niño(a) en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI            O 2. NO
59. ¿Ha colocado cortinas y/o usado mosquitero en el dormitorio del niño(a) en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI            O 2. NO
60. ¿Las paredes del cuarto de su niño(a) fueron pintadas en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI            O 2. NO
- 60.1. Si respondió "SI", ¿Cuántos meses después de esa consulta? \_\_\_\_\_
61. El colchón de la cama de su niño(a) es:    O 1. De uso            O 2. Nuevo
62. ¿El colchón de la cama de su niño(a) está forrado con nylon o hule?:  
 O 1. SI            O 2. NO
- Si la respuesta es NO por favor salte a la pregunta "63"**
- 62.1. ¿Qué edad tenía el niño(a) cuando forraron el colchón por primera vez? \_\_\_\_\_ meses o \_\_\_\_\_ años
63. Su niño(a) a la hora de dormir lo hace:  
 O 1. Solo            O 2. Acompañado por otra persona
- 63.1. Si respondió que SI diga por quienes (puede marcar más de una):  
 O 1. Padres            O 2. Hermanos            O 3. Abuelos            O 4. Otros
64. ¿Cuántos hermanos o hermanas tiene su niño(a)? \_\_\_\_
- 64.1. De ellos cuántos son mayores en edad que su niño(a) \_\_\_\_
65. ¿Diga el total de personas que viven actualmente en su casa? \_\_\_\_
66. ¿Aproximadamente cuántas horas al día realiza actividades de juego o ejercicios físicos su niño(a) dentro de la casa? \_\_\_\_\_ horas.
67. ¿Aproximadamente cuántas horas al día realiza actividades de juego o ejercicios físicos su niño(a) fuera de la casa? \_\_\_\_\_ horas.
68. ¿Aproximadamente, cuántas horas al día ve tu hijo el televisor? \_\_\_\_\_ horas.
69. ¿Con qué frecuencia ingiere su niño(a) alguno de los siguientes productos (no elaborados en casa)? Yogur, flan, papas fritas envasadas, jaleas, chocolate, bebidas de fantasía (gaseosas, etc.), jugos de sobre, en caja o botella, néctar, etc.?  
 O 1. Nunca            O 2. Una vez al mes o menos  
 O 3. Si los consume todas las semanas ¿cuántos días a la semana lo hace? \_\_\_\_\_
70. ¿Cuántos días a la semana consume su niño(a) vegetales frescos? \_\_\_\_
- 70.1. Si consume vegetales: ¿Los lava antes?    O 1. SI            O 2. NO
71. ¿Cuántos días a la semana consume su niño(a) frutas frescas? \_\_\_\_
- 71.1. Si consume frutas frescas: ¿Las lava antes?    O 1. SI            O 2. NO

72. Exposición al humo ambiental de tabaco  
 72.1. ¿Conviven fumadores en el hogar? O 1. SI O 2. NO

Si la respuesta es "Si", responda por favor:

	Fuman dentro de la casa	Promedio cigarrillos fumados por día dentro de la casa	Horas como promedio fuma dentro de la casa	Fuman a un metro o menos de distancia del niño(a)	Cuánto tiempo lleva fumando	
					Meses	Años
1. Mamá	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
2. Papá	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
3. Otro conviviente	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		

73. ¿Ha ido su niño(a) a casa de cuidadoras de niños(as) o Círculo Infantil en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI O 2. NO
74. ¿Hay alguna mascota (perro, gato, aves, hámster, conejo) en su casa en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI O 2. NO
- 74.1. Si respondió que SI marque cuáles:  
 1. Perro.....O 2. Gato.....O 3. Otros.....O
75. ¿Hay presencia de roedores (ratas o guayabitos) en su casa en los últimos 12 meses?  
 O 1. SI O 2. NO
76. ¿Hay presencia vectores (cucarachas) en su casa en los últimos 12 meses? O 1. SI O 2. NO
77. Considera Ud. que el lugar en el que vive es un lugar con contaminación atmosférica (humos de fábricas, alto tráfico de vehículos, etc.)  
 O 1. SI O 2. NO
- 77.1. Si respondió que SI especifique el origen:  
 O 1. Humo de fábricas O 2. Alto tráfico de vehículos O 3. Otros
- 77.2. Si respondió que SI especifique la magnitud:  
 O 1. Mucho O 2. Moderado O 3. Poco
78. Marque los hábitos que tiene el niño(a)

Hábitos	Si	No	No sé
78.1. Juega en la tierra o en la arena			
78.2. Come tierra o arena			
78.3. Se chupa el dedo			
78.4. Se muerde/Se come las uñas			
78.5. Camina descalzo en la tierra			
78.6. Se rasca el ano			
78.7. Le lava las manos después de orinar y defecar			
78.8. Le lava las manos antes de comer alimentos			
78.9. Le lava las manos después de jugar con tierra o arena			

79. ¿Qué tipo de agua para beber se consume en su casa con mayor frecuencia? (Por favor, marque una sola opción)
- O 1. Agua en botella O 2. Acueducto  
 O 3. Pipa/camión cisterna O 4. Tanques públicos/ cisterna O 5. Pozo  
 O 6. Otro. ¿Cuál? \_\_\_\_\_
80. ¿Hierve el agua para tomar? O 1. SI O 2. NO

81. ¿El niño(a) experimentó alguno(s) de los trastornos intestinales siguientes en los últimos 3 meses?  
(Por favor, marque todas las respuestas posibles)

	Si	No	No sé
81.1. Diarrea líquida			
81.2. Diarrea pastosa			
81.3. Diarrea grasa			
81.4. Diarrea con sangre			
81.5. Diarrea con flemas			
81.6. Dolor abdominal			
81.7. Gases			
81.8. Vómitos			
81.9. Eliminar parásitos			
81.10. Otro: ¿Cuál? _____			

82. Complementarios

**Hematológicos**

Nombre de Complementario	Valores obtenidos
82.1. Hemoglobina	
82.2. Hematocrito	
82.3. Leucograma:	
82.3.1. Conteo global	
82.3.2. Monocitos	
82.3.3. Linfocitos	
82.3.4. Basófilos	
82.3.5. Neutrófilos	
82.3.6. Eosinófilos	
82.4. Conteo total de eosinófilos	
82.5. Dosificación de IgE	

**Heces**

Nombre de Complementario	Resultado	
	Directo	Kato Katz (No de huevos)
<b>82.6. Helmintos</b>		
82.6.1. <i>Strongyloides stercoralis</i>		
82.6.2. <i>Ascaris lumbricoides</i>		
82.6.3. <i>Trichuris trichiura</i>		
82.6.4. <i>Enterobius vermicularis</i>		
82.6.5. Ancilostomídeos		
82.6.6. <i>Taenia spp</i>		
82.6.7. <i>Iodamoeba butschlii</i>		
82.6.8. <i>Hymenolepis nana</i>		
82.6.9. <i>Hymenolepis diminuta</i>		
82.6.10. <i>Fasciola hepática</i>		
<b>82.7. Protozoos</b>		
82.7.1. <i>Giardia lamblia</i>		
82.7.2. <i>Entamoeba histolytica /E. dispar</i>		
82.7.3. <i>Entamoeba coli</i>		
82.7.4. <i>Endolimax nana</i>		
<b>82.8. <i>Helicobacter pylori</i></b>	O 1. Positivo	O 2. Negativo

**83. Intervenciones**

Marque con una X lo que su niño(a) tiene indicado:

<b>Intervenciones</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
83.1 Seguimiento por especialista de alergia		
83.2 Seguimiento por pediatra		
83.3 Recomendaciones para control ambiental		
83.4 Tratamiento para <i>Helicobacter pylori</i>		
83.5 Tratamiento antiparasitario		

**84. Pruebas cutáneas de alergia**

<b>Extracto</b>	<b>Mediciones en milímetros</b>	
	<b>Ancho</b>	<b>Alto</b>
84.1 Histamina		
84.2 Solución salina		
84.3 Gato		
84.4 Ácaro		
84.5 Cynodon dactylon		
84.6 P. Americana		

	<b>Resultado</b>
85. Cotinina	
86. Toxoplasma	
87. PCR	

**88. Marque con una cruz el tipo de familia del niño:**

O 1. Funcional            O 2. Disfuncional

Anexo 3. Modelos de complementarios

VERSIÓN 110426-02	<b>PROYECTO DE SIBILANCIA</b>	ÁREA DE SALUD:	CMF:	<b>CÓDIGO:</b>								
1ER APELLIDO		2DO APELLIDO		NOMBRES								
HECES FECALES	HELMINTOS	RESULTADO			HECES FECALES	HELMINTOS	RESULTADO					
	STRONGILOIDES STERCORALIS					TAENIA SAGINATA						
	ASCARIS LUMBRICOIDES					TENIA SOLIUM						
	TRICHURIS TRICHIURA					HYMENOLEPIS NANA						
	ENTEROBIUS VERMICULARIS					HYMENOLEPIS DIMINUTA						
	NECATOR AMERICANUS					FASCIOLA HEPATICA						
	ANCYLOSTOMA DUODENALE				OTROS							
INDICADO POR:				DÍA	MES	AÑO	REALIZADO POR:			DÍA	MES	AÑO

VERSIÓN 110426-03	<b>PROYECTO DE SIBILANCIA</b>	ÁREA DE SALUD:	CMF:	<b>CÓDIGO:</b>								
1ER APELLIDO		2DO APELLIDO		NOMBRES								
HELICOBACTER PYLORI:				<input type="checkbox"/> Positivo		<input type="checkbox"/> Negativo						
INDICADO POR:				DÍA	MES	AÑO	REALIZADO POR:			DÍA	MES	AÑO

VERSIÓN 110721-04	<b>PROYECTO DE SIBILANCIA</b>	ÁREA DE SALUD:	CMF:	<b>CÓDIGO:</b>								
1ER APELLIDO		2DO APELLIDO		NOMBRES								
PRICK TEST		RESULTADO (milímetros)			PRICK TEST		RESULTADO (milímetros)					
	HISTAMINA					CYNODON DACTYLON						
	CONTROL NEGATIVO					GATO						
	PERIPLANETA AMERICANA					ÁCARO						
INDICADO POR:				DÍA	MES	AÑO	REALIZADO POR:			DÍA	MES	AÑO

VERSIÓN 110721-05	<b>PROYECTO DE SIBILANCIA</b>	ÁREA DE SALUD:	CMF:	<b>CÓDIGO:</b>								
1ER APELLIDO		2DO APELLIDO		NOMBRES								
INMUNOGLOBULINA E TOTAL:						UI/ml						
INDICADO POR:				DÍA	MES	AÑO	REALIZADO POR:			DÍA	MES	AÑO

VERSIÓN 110426-04	<b>PROYECTO DE SIBILANCIA</b>	ÁREA DE SALUD:	CMF:	<b>CÓDIGO:</b>								
1ER APELLIDO		2DO APELLIDO		NOMBRES								
COTININA:				<input type="checkbox"/> Positivo		<input type="checkbox"/> Negativo						
INDICADO POR:				DÍA	MES	AÑO	REALIZADO POR:			DÍA	MES	AÑO

**Anexo 4. Base de dato (aplicaciones)**

Proyecto HINASIC- Cuestionario ANEXO 4- Tercer año de vida

Datos del niño(a)  
 Municipio: La Habana del Este      Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_      Código: 29001  
 Área de Salud: Mario Escalona      Número de identidad: \_\_\_\_\_      Sexo: Femenino

Persona que entrega los datos: 1. Madre  
 Otra persona: \_\_\_\_\_

6. Fecha de realización: 17/12/2012  
 9. Edad (meses): 3

11. ¿Cuánto pesa ahora?      Kilos: 22      Gramos: 0

12. ¿Cuánto mide ahora?      81 cm

13. Nivel educacional alcanzado por la madre (educación terminada): 2. Secundaria

14. ¿Tiene la madre actualmente un trabajo remunerado?: 1. Si

15. ¿Cuánto dinero juntan al mes entre todos los que viven en la cas.: 1. Menos de 225 pesos

16. En el momento actual la madre está: 2. Viviendo en pareja o casada

17. Actividad laboral de la madre en últimos 12 meses: 1. Trabajador Estatal

18. Cuáles de los siguientes efectos electrodomésticos tiene en su casa

<input checked="" type="checkbox"/> 18.1 Radio	<input checked="" type="checkbox"/> 18.8 Olla arrocera	<input type="checkbox"/> 18.15 Tostadora/sandwishera
<input checked="" type="checkbox"/> 18.2 Televisor	<input checked="" type="checkbox"/> 18.9 Olla reina	<input type="checkbox"/> 18.16 Ducha o calentador eléctrico
<input type="checkbox"/> 18.3 Refrigerador/Frizzer	<input type="checkbox"/> 18.10 Procesador de alimentos	<input checked="" type="checkbox"/> 18.17 Plancha
<input checked="" type="checkbox"/> 18.4 Equipos de audio	<input type="checkbox"/> 18.11 Cafetera eléctrica	<input checked="" type="checkbox"/> 18.18 DVD
<input checked="" type="checkbox"/> 18.5 Microwave	<input checked="" type="checkbox"/> 18.12 Batidora/licuadora	<input checked="" type="checkbox"/> 18.19 Lavadora
<input type="checkbox"/> 18.6 Freidora	<input type="checkbox"/> 18.13 Computadora	<input type="checkbox"/> 18.20 Otros
<input type="checkbox"/> 18.7 Aire acondicionado/Slip	<input type="checkbox"/> 18.14 Cocina eléctrica	

Registros: 1    Actual: 1    Mostrar rejilla    Completamiento: 100%

Creado: \_\_\_\_\_    Última modificación: 07/10/2014

Reportes

Asistente de reportes

Tipo de reporte: Detalle de datos faltantes  
 Cuestionario a procesar: Anexo 4 (3 años de edad)

Lugar y período a informar  
 Municipio: (306) La Habana del Este      Campo fecha: Realizado  
 Área de Salud: (31) Wilfredo Santana      Desde: 15/01/2012      Hasta: 24/07/2013  
 Registros disponibles: 98       Desagrupar por fecha

Filtro adicional: \_\_\_\_\_

**Listado de preguntas que faltan del Anexo 4 (3 años de edad) de cada sujeto**

**Período:** Desde 15 de Enero de 2012 hasta 24 de Julio de 2013

**Fecha de emitido:** 22 de Marzo de 2016

**Total de registros en la base de datos:** 1543

**Registros incluidos en el reporte:** 98

**Municipio:** (306) La Habana del Este

**Área de Salud:** (31) Wilfredo Santana

**ID:** 3100    **Niño(A):** \_\_\_\_\_    **(CI):** \_\_\_\_\_    **TELÉFONO:** / \_\_\_\_\_

**DIRECCIÓN:** EDIF- \_\_\_\_\_ )

11.1 Peso ahora (kg) \_\_\_\_\_    11.2 (g) \_\_\_\_\_

12. ¿Cuánto mide ahora (cm)? \_\_\_\_\_

*Anexo 5. Modelo de citatorio*

CODIGO 120305-06		<b>PROYECTO DE SIBILANCIA</b>		<b>CITATORIO</b>			<b>CÓDIGO:</b>								
1ER APELLIDO			2DO APELLIDO			NOMBRES									
<p>Estimados padres o tutores:</p> <p>Por medio de la presente les estamos recordando que su niño (a) está en estudio bajo el proyecto “Historia natural de la sibilancia en La Habana”, el cual permitirá conocer los factores que contribuyen a la aparición de las enfermedades alérgicas y el asma en sus hijos y en el resto de los niños del país, por lo cual es de vital importancia que usted acuda al lugar en la fecha y hora señalada a continuación para la re-encuesta de seguimiento e indicación de los análisis correspondientes.</p> <p>Sin más, muchas gracias por su participación.</p> <p>Jefe del Proyecto HINASIC</p>															
LUGAR:						FECHA:				HORA:					
						DÍA	MES	AÑO							

### ***Anexo 6. Procedimiento de prueba cutánea por punción (PCP)***

A todos los pacientes se les realizará la PCP (skin prick test) según los requisitos descritos por Malling (Malling HJ, 1993): Se depositó 1 gota en ambos antebrazos, a través de la misma se insertó la lanceta de 1 mm (ALK) en un ángulo recto con respecto a la piel, manteniendo la presión estable sobre la lanceta durante 1 seg.; pasados 15 minutos de la punción, se trazó con una pluma el contorno del habón y el dibujo se transfirió a una cinta adhesiva transparente, sirviendo como registro documental de la prueba. Se calculó el diámetro promedio (d) del habón en cada brazo. Para considerar válida la prueba, la diferencia de ambos diámetros, no debe ser  $> 2\text{mm}$  para los habones entre 3 y 6 mm; ni  $> 3\text{ mm}$ ; para los mayores de 6 mm. Por último se calculó la media de los diámetros del habón entre ambos brazos. La prueba se considera positiva si el diámetro promedio es  $\geq 3\text{ mm}$ , siempre que la prueba con los controles positivo y negativo, arrojen los resultados esperados (control positivo a histamina y negativo a suero salino).

El control negativo (Buffer de Evans) nos permitió valorar la existencia o no de una reacción inespecífica y descartar aquellos pacientes con dermatografismo. Para el control positivo se utilizó histamina (10 mg/ml), que permitió valorar la respuesta cutánea y compararla con el resto de las positividades encontradas a los extractos alérgicos, así como detectar la supresión de reactividad en los pacientes tratados con fármacos que puedan inhibir la respuesta cutánea, o en aquellos que presentan una baja reactividad a la histamina, corroborando si la técnica está bien realizada.

.

Anexo 7. Tablas

**Tabla 1. Características de los infantes seguidos y no seguidos hasta los 3 años de vida. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Características	Categoría	Infantes hasta los 3 años de vida		P - valor
		Seguidos	No seguidos	
		No (%)	No (%)	
Sexo	Masculino	790 (51,2)	228 (55,2)	0,148
	Femenino	753 (48,8)	185 (44,8)	
Color de la piel	Blanco	695 (45,0)	211 (51,1)	0,075
	Mestizo	652 (42,3)	151 (36,6)	
	Negro	196 (12,7)	51 (12,4)	
Municipio	Habana del Este	480 (31,1)	150 (36,3)	0,0001
	Arroyo Naranjo	570 (36,9)	82 (19,9)	
	Cerro	229 (14,8)	135 (32,7)	
	La lisa	264 (17,1)	46 (11,1)	
Ingreso monetario del hogar (pesos)	Menos 500	559 (36,2)	148 (35,8)	0,094
	500 – 1000	761 (49,3)	200 (48,4)	
	1001 – 1999	159 (10,3)	49 (11,9)	
	2000 o más	64 (2,1)	16 (3,8)	
Madre con trabajo remunerado	Si	933 (60,5)	245 (59,3)	0,673
	No	610 (39,5)	168 (40,7)	
Mes de nacimiento	Enero	156 (10,1)	30 (7,3)	0,469
	Febrero	130 (8,4)	38 (9,2)	
	Marzo	69 (4,5)	16 (3,9)	
	Abril	80 (5,2)	17 (4,1)	
	Mayo	85 (5,5)	14 (3,4)	
	Junio	75 (4,9)	19 (4,6)	
	Julio	118 (7,6)	32 (7,8)	
	Agosto	148 (9,6)	45 (10,9)	
	Septiembre	173 (11,2)	53 (12,8)	
	Octubre	185 (12,0)	47 (11,4)	
	Noviembre	159 (10,3)	53 (12,8)	
	Diciembre	165 (10,7)	49 (11,9)	
Presencia de hermanos	Si	872 (56,5)	227 (55,0)	0,573
	No	671 (43,5)	186 (45,0)	
Tipo de familia	Funcional	1306 (84,6)	345 (83,5)	0,582
	Disfuncional	237 (15,4)	68 (16,5)	

**Tabla 2. Incidencia acumulada de sibilancia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Año de seguimiento	No	%	IC 95%	
			LI	LI
Primero	704	45,6	40,1	51,1
Segundo	391	25,3	21,7	29,0
Tercero	164	10,6	7,7	13,6
Incidencia acumulada	1259	81,6	79,0	84,0

Porcentajes calculados en base a 1543 niños.

IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

LI = Límite inferior

LS= Límite superior

**Tabla 3. Edad de debut del primer episodio de sibilancia según mes de ocurrencia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Edad en meses	No	Incidencia (%)	
		Puntual	Acumulado
0	2	0,16	0,16
1	100	7,95	8,11
2	86	6,84	14,95
3	116	9,22	24,17
4	105	8,35	32,52
5	71	5,64	38,16
6	125	9,94	48,10
6,44*		6,00	50,00
7	55	4,37	52,47
8	58	4,61	57,08
9	39	3,10	60,18
10	50	3,97	64,15
11	31	2,46	66,61
12	62	4,93	71,54
13	28	2,23	73,77
14	23	1,83	75,60
15	20	1,59	77,19
16	18	1,43	78,62
17	12	0,95	79,57
18	33	2,62	82,19
19	12	0,95	83,14
20	12	0,95	84,09
21	2	0,16	84,25
22	6	0,48	84,73
23	1	0,08	84,81
24	24	1,91	86,72
25	16	1,27	87,99
26	16	1,27	89,26
27	14	1,11	90,37
28	5	0,40	90,77
29	8	0,64	91,41
30	11	0,87	92,28
31	14	1,11	93,39
32	12	0,95	94,34
33	22	1,75	96,09
34	11	0,87	96,96
35	19	1,51	98,47
36	19	1,51	99,98

Porcentajes calculados en base a 1259 niños sibilantes.

\* Edad mediana de inicio de la sibilancia

**Tabla 4. Sibilancia en la infancia precoz según acompañamiento de catarro. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Características	Categoría	No	%	IC 95%	
				LI	LS
Acompañado de catarro	Si	1192	94,7	93,1	96,2
	No	25	2,0	1,2	2,7
	A veces	42	3,3	2,0	4,7

Porcentajes calculados en base a 1259 niños sibilantes

IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

LI = Límite inferior                      LS= Límite superior

**Tabla 5. Sibilancia según criterios de severidad. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Severidad	No	%	IC 95%	
			LI	LS
Servicio de urgencia				
Si	981	77,9	74,9	80,9
No	278	22,1	19,1	25,1
Episodio con ahogo o dificultad para respiratoria				
Si	816	64,8	61,1	68,5
No	443	35,2	31,5	38,9
Dificultades para el sueño				
Nunca	457	36,3	30,6	42,0
< 1 episodio/mes (infrecuente)	318	25,3	21,7	28,8
> 1 episodio/mes (frecuente)	343	27,2	23,9	30,6
Episodios continuos	141	11,2	8,9	13,5
p tendencia < 0,0001				
Hospitalización				
Si	425	33,8	28,8	38,7
No	834	66,2	61,3	71,2
Sibilantes con todos los criterios				
Si	260	20,7	16,9	24,4
No	999	79,3	75,6	83,1

Porcentajes calculados en base a 1259 niños sibilantes

IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

LI = Límite inferior

LS= Límite superior

**Tabla 6. Diagnóstico médico ante el episodio de sibilancia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Diagnóstico Médico	Categoría	No	%	IC 95%	
				LI	LS
Bronquiolitis	Si	741	58,9	52,6	65,1
	No	518	41,1	34,9	47,4
Asma	Si	596	47,3	40,9	53,8
	No	663	52,7	46,2	59,1
Neumonía/ bronconeumonía	Si	491	39,0	35,5	42,5
	No	768	61,0	57,5	64,5

Porcentajes calculados en base a 1259 niños sibilantes

IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

LI = Límite inferior

LS= Límite superior

**Tabla 7. Análisis bivariado de identificación de factores asociados a fenotipos de la sibilancia (RR e IC95%). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Factor	Categorías	Sibiló	Sibilancia temprana				Sibilancia persistente				Sibilancia tardía			
			No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%
Sexo	Masculino	Si	194	62,0 (55,5-68,5)	1,34	1,15-1,56	211	63,9 (56,5-71,4)	1,31	1.08-1.59	266	69,1 (61,9-76,3)	1,09	0,99-1,20
		No	119	38,0 (31,5-44,5)			119	36,1 (28,6-43,5)			119	30,9 (23,7-38,1)		
	Femenino	Si	142	46,3 (40,7-51,8)	1,00		157	48,8 (39,1-58,5)	1,00		289	63,7 (60,2-67,2)	1,00	
		No	165	53,7 (48,2-59,3)			165	51,2 (41,5-60,9)			165	36,3 (32,8-39,8)		
Nivel educacional de la madre	Primaria	Si	2	40,0 (0,0-100,0)	0,67	0,12-3,73	5	62,5 (18,0-100,0)	1,00	0.46-2.16	1	25,0 (0,0-76,1)	0,34	0,04-2,76
		No	3	60,0 (0,0-100,0)			3	37,5 (0,0-82,0)			3	75,0 (23,9-100,0)		
	Secundaria	Si	68	56,2 (47,0-65,4)	0,94	0,70-1,27	96	64,4 (54,3-74,5)	1,03	0.80-1.33	122	69,7 (61,9-77,6)	0,95	0,79-1,14
		No	53	43,8 (34,6-53,0)			53	35,6 (25,5-45,7)			53	30,3 (22,4-38,1)		
	Preuniversitaria	Si	207	52,4 (47,9-56,9)	0,88	0,70-1,10	200	51,5 (43,9-59,2)	0,82	0.66-1.03	321	63,1 (57,1-69,0)	0,86	0,73-1,01
		No	188	47,6 (43,1-52,1)			188	48,5 (40,8-56,1)			188	36,9 (31,0-42,9)		
	Universitaria	Si	59	59,6 (45,6-73,6)	1,00		67	62,6 (48,7-76,6)	1,00		111	73,5 (64,2-82,8)	1,00	
		No	40	40,4 (26,4-54,4)			40	37,4 (23,4-51,3)			40	26,5 (17,2-35,8)		
Ingreso mensual en el hogar	< 225 CUP	Si	26	63,4 (50,4-76,4)	1,34	0,91-1,97	43	74,1 (61,6-86,7)	1,35	1.02-1.77	38	71,7 (56,5-86,9)	1,15	0,87-1,53
		No	15	36,6 (23,6-49,6)			15	25,9 (13,3-38,4)			15	28,3 (13,1-43,5)		
	225-499 C	Si	156	54,4 (46,1-62,6)	1,15	0,90-1,46	149	53,2 (44,4-62,0)	0,97	0.78-1.20	243	65,0 (60,1-69,9)	1,04	0,87-1,25
		No	131	45,6 (37,4-53,9)			131	46,8 (38,0-55,6)			131	35,0 (30,1-39,9)		
	500-999 CUP	Si	118	54,6 (47,4-61,8)	1,15	0,88-1,52	127	56,4 (48,7-64,2)	1,03	0.86-1.22	208	68,0 (61,7-74,2)	1,09	0,92-1,30
		No	98	45,4 (38,2-52,6)			98	43,6 (35,8-51,3)			98	32,0 (25,8-38,3)		
	>= 1000 CUP	Si	36	47,4 (34,6-60,1)	1,00		49	55,1 (43,8-66,3)	1,00		66	62,3 (51,5-73,1)	1,00	
		No	40	52,6 (39,9-65,4)			40	44,9 (33,7-56,2)			40	37,7 (26,9-48,5)		
Ocupación de la madre	Trabajador	Si	236	55,3 (49,6-61,0)	1,00		245	56,2 (48,5-63,9)	1,00		393	67,3 (63,2-71,4)	1,00	
		No	191	44,7 (39,0-50,4)			191	43,8 (36,1-51,5)			191	32,7 (28,6-36,8)		
	Ama de casa	Si	85	49,4 (42,8-56,1)	1,12	0,96-1,30	99	53,2 (44,4-62,0)	1,06	0.92-1.21	138	61,3 (53,4-69,3)	1,10	0,98-1,23
		No	87	50,6 (43,9-57,2)			87	46,8 (38,0-55,6)			87	38,7 (30,7-46,6)		
	Sin vínculo	Si	15	71,4 (49,5-93,4)	0,77	0,58-1,04	24	80,0 (65,3-94,7)	0,70	0.57-0.86	24	80,0 (69,7-90,3)	0,84	0,73-0,97
		No	6	28,6 (6,6-50,5)			6	20,0 (5,3-34,7)			6	20,0 (9,7-30,3)		
Tipo de familia	Disfuncional	Si	52	63,4 (53,1-73,8)	1,20	1,05-1,37	86	74,1 (64,2-84,1)	1,41	1.23-1.62	69	69,7 (61,4-78,0)	1,06	0,95-1,19
		No	30	36,6 (26,2-46,9)			30	25,9 (15,9-35,8)			30	30,3 (22,0-38,6)		
	Funcional	Si	284	52,8 (48,5-57,1)	1,00		282	52,6 (45,6-59,7)	1,00		486	65,7 (61,2-70,1)	1,00	
		No	254	47,2 (42,9-51,5)			254	47,4 (40,3-54,4)			254	34,3 (29,9-38,8)		

**Tabla 7. Análisis bivariado de identificación de factores asociados a fenotipos de la sibilancia (RR e IC95%). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013. (continuación...)**

Factor	Categorías	Sibiló	Sibilancia temprana				Sibilancia persistente				Sibilancia tardía			
			No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%
Estado nutricional durante el embarazo	Desnutrida	Si	3	60,0 (12,1-100,0)	1,15	0,50-2,66	6	75,0 (38,9-100,0)	1,42	0,89-2,25	8	80,0 (50,4-100,0)	1,26	0,86-1,85
		No	2	40,0 (0,0-87,9)			2	25,0 (0,0-61,1)			2	20,0 (0,0-49,6)		
	Bajo	Si	59	64,8 (53,3-76,4)	1,25	1,02-1,52	60	65,2 (52,9-77,5)	1,23	1,02-1,49	78	70,9 (62,8-79,0)	1,12	1,00-1,25
		No	32	35,2 (23,6-46,7)			32	34,8 (22,5-47,1)			32	29,1 (21,0-37,2)		
	Normal	Si	207	52,0 (47,5-56,5)	1,00		215	53,0 (45,4-60,5)	1,00		331	63,4 (57,8-69,0)	1,00	
		No	191	48,0 (43,5-52,5)			191	47,0 (39,5-54,6)			191	36,6 (31,0-42,2)		
	Sobre	Si	56	52,3 (39,9-64,8)	1,01	0,81-1,24	72	58,5 (48,9-68,2)	1,11	0,95-1,28	106	67,5 (62,8-72,2)	1,06	0,95-1,19
		No	51	47,7 (35,2-60,1)			51	41,5 (31,8-51,1)			51	32,5 (27,8-37,2)		
	Obesa	Si	11	57,9 (34,6-81,2)	1,11	0,77-1,62	15	65,2 (42,6-87,9)	1,23	0,89-1,71	32	80,0 (64,1-95,9)	1,26	1,05-1,52
		No	8	42,1 (18,8-65,4)			8	34,8 (12,1-57,4)			8	20,0 (4,1-35,9)		
Usó antibiótico durante el embarazo	Si	Si	89	63,1 (55,3-70,9)	1,22	1,05-1,43	112	68,3 (56,9-79,7)	1,30	1,12-1,51	154	74,8 (68,9-80,6)	1,18	1,05-1,32
		No	52	36,9 (29,1-44,7)			52	31,7 (20,3-43,1)			52	25,2 (19,4-31,1)		
	No	Si	247	51,6 (46,3-56,9)	1,00		256	52,5 (46,0-59,0)	1,00		401	63,3 (58,1-68,6)	1,00	+
		No	232	48,4 (43,1-53,7)			232	47,5 (41,0-54,0)			232	36,7 (31,4-41,9)		
Madre adolescente	Si	Si	34	70,8 (57,8-83,8)	1,34	1,07-1,68	34	70,8 (57,7-84)	1,28	1,08-1,52	37	72,5 (61-84,1)	1,10	0,94-1,30
		No	14	29,2 (16,2-42,2)			14	29,2 (16-42,3)			14	27,5 (15,9-39)		
	No	Si	302	52,8 (47,6-58)			334	55,3 (48,1-62,5)	1,00		518	65,7 (61,3-70,2)	1,00	
		No	270	47,2 (42-52,4)			270	44,7 (37,5-51,9)			270	34,3 (29,8-38,7)		
Lactancia materna exclusiva	Si	Si	318	54,3 (49,5-59,1)	1,03	0,80-1,32	328	55 (48,2-61,9)	0,77	0,66-0,90	522	66,1 (62-70,2)	0,98	0,82-1,18
		No	268	45,7 (40,9-50,5)			268	45 (38,1-51,8)			268	33,9 (29,8-38)		
	No	Si	18	52,9 (38,8-67,1)			40	71,4 (57,4-85,4)	1,00		33	67,3 (53,2-81,5)	1,00	
		No	16	47,1 (32,9-61,2)			16	28,6 (14,6-42,6)			16	32,7 (18,5-46,8)		
Tener hermano mayor	Si	Si	191	55,2 (46,6-63,8)	1,04	0,84-1,30	222	58,9 (50,9-66,9)	1,11	0,92-1,34	337	65,7 (61-70,4)	0,98	0,88-1,09
		No	155	44,8 (36,2-53,4)			155	41,1 (33,1-49,1)			176	34,3 (29,6-39)		
	No	Si	145	52,9 (46,7-59,1)	1,00		146	53,1 (43,2-63,0)	1,00		218	66,9 (60,2-73,5)	1,00	
		No	129	47,1 (40,9-53,3)			129	46,9 (37,0-56,8)			108	33,1 (26,5-39,8)		

**Tabla 7. Análisis bivariado de identificación de factores asociados a fenotipos de la sibilancia (RR e IC95%). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013. (continuación...)**

Factor	Categorías	Sibiló	Sibilancia temprana				Sibilancia persistente				Sibilancia tardía			
			No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%
APF de asma	Si	Si	202	65.4 (58.4-72.3)	1.52	1.29-1.78	242	69.3 (60.6-78.1)	1.67	1.38-2.02	277	72.1 (66.8-77.5)	1.18	1.03-1.35
		No	107	34.6 (27.7-41.6)			107	30.7 (21.9-39.4)			107	27.9 (22.5-33.2)		
	No	Si	134	43.1 (37.3-48.9)	1.00		126	41.6 (33.1-50.1)	1.00		278	61.1 (54.5-67.7)	1.00	
		No	177	56.9 (51.1-62.7)			177	58.4 (49.9-66.9)			177	38.9 (32.3-45.5)		
APF de asma madre	Si	Si	80	67,8 (56,8-78,8)	1,33	1,13-1,56	95	71,4 (60,1-82,8)	1,36	1,15-1,60	98	72,1 (63,9-80,2)	1,11	0,97-1,27
		No	38	32,2 (21,2-43,2)			38	28,6 (17,2-39,9)			38	27,9 (19,8-36,1)		
	No	Si	256	51,0 (46,3-55,7)	1,00		273	52,6 (45,1-60,1)	1,00		457	65,0 (60,1-69,9)	1,00	
		No	246	49,0 (44,3-53,7)			246	47,4 (39,9-54,9)			246	35,0 (30,1-39,9)		
APF de asma padre	Si	Si	75	66,4 (58,6-74,2)	1,29	1,08-1,54	78	67,2 (56,7-77,8)	1,24	1,09-1,42	111	74,5 (66,0-83,0)	1,16	1,02-1,31
		No	38	33,6 (25,8-41,4)			38	32,8 (22,2-43,3)			38	25,5 (17,0-34,0)		
	No	Si	261	51,5 (45,6-57,4)	1,00		290	54,1 (46,9-61,3)	1,00		444	64,3 (59,7-69,0)	1,00	
		No	246	48,5 (42,6-54,4)			246	45,9 (38,7-53,1)			246	35,7 (31,0-40,3)		
APF de asma hermanos	Si	Si	46	62,2 (48,4-75,9)	1,17	0,95-1,44	88	75,9 (63,5-88,2)	1,45	1,23-1,71	79	73,8 (62,9-84,7)	1,14	0,95-1,35
		No	28	37,8 (24,1-51,6)			28	24,1 (11,8-36,5)			28	26,2 (15,3-37,1)		
	No	Si	290	53,1 (48,6-57,7)	1,00		280	52,2 (45,0-59,5)	1,00		476	65,0 (60,1-70,0)	1,00	
		No	256	46,9 (42,3-51,4)			256	47,8 (40,5-55,0)			256	35,0 (30,0-39,9)		
APF de rinitis alérgica	Si	Si	202	61,0 (51,9-70,2)	1,32	1,01-1,71	238	64,9 (54,5-75,2)	1,42	1,12-1,81	309	70,5 (63,6-77,5)	1,15	1,01-1,31
		No	129	39,0 (29,8-48,1)			129	35,1 (24,8-45,5)			129	29,5 (22,5-36,4)		
	No	Si	134	46,4 (38,5-54,3)	1,00		130	45,6 (35,8-55,4)	1,00		246	61,3 (56,1-66,5)	1,00	
		No	155	53,6 (45,7-61,5)			155	54,4 (44,6-64,2)			155	38,7 (33,5-43,9)		
Antecedente materno de rinitis alérgica	Si	Si	92	60,1 (48,2-72,0)	1,15	0,93-1,43	115	65,3 (54,1-76,6)	1,23	1,04-1,45	142	70,0 (61,8-78,1)	1,08	0,95-1,23
		No	61	39,9 (28,0-51,8)			61	34,7 (23,4-45,9)			61	30,0 (21,9-38,2)		
	No	Si	244	52,2 (47,3-57,2)	1,00		253	53,2 (45,7-60,6)	1,00		413	64,9 (60,0-69,8)	1,00	
		No	223	47,8 (42,8-52,7)			223	46,8 (39,4-54,3)			223	35,1 (30,2-40,0)		
Antecedente paterno de rinitis alérgica	Si	Si	62	66,7 (55,3-78,1)	1,28	1,03-1,59	59	65,6 (50,5-80,6)	1,19	0,96-1,48	82	72,6 (60,6-84,5)	1,11	0,94-1,32
		No	31	33,3 (21,9-44,7)			31	34,4 (19,4-49,5)			31	27,4 (15,5-39,4)		
	No	Si	274	52,0 (46,5-57,5)	1,00		309	55,0 (47,6-62,4)	1,00		473	65,2 (60,8-69,5)	1,00	
		No	253	48,0 (42,5-53,5)			253	45,0 (37,6-52,4)			253	34,8 (30,5-39,2)		

**Tabla 7. Análisis bivariado de identificación de factores asociados a fenotipos de la sibilancia (RR e IC95%). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013. (continuación...)**

Factor	Categorías	Sibiló	Sibilancia temprana				Sibilancia persistente				Sibilancia tardía			
			No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%
Antecedente de hermanos con rinitis alérgica	Si	Si	48	57,8 (43,3-72,4)	1,08	0,86-1,35	75	68,2 (55,3-81,1)	1,26	1.10-1.45	86	71,1 (62,7-79,5)	1,09	0,98-1,20
		No	35	42,2 (27,6-56,7)			35	31,8 (18,9-44,7)			35	28,9 (20,5-37,3)		
	No	Si	288	53,6 (49,4-57,9)	1,00		293	54,1 (47,0-61,1)	1,00		469	65,3 (61,2-69,4)	1,00	
		No	249	46,4 (42,1-50,6)			249	45,9 (38,9-53,0)			249	34,7 (30,6-38,8)		
APF de eccema	Si	Si	97	65,1 (56,5-73,7)	1,28	1,12-1,47	109	67,7 (58,0-77,4)	1,28	1.09-1.51	130	71,4 (64,8-78,1)	1,10	0,99-1,23
		No	52	34,9 (26,3-43,5)			52	32,3 (22,6-42,0)			52	28,6 (21,9-35,2)		
	No	Si	239	50,7 (46,0-55,4)	1,00		259	52,7 (44,9-60,6)	1,00		425	64,7 (59,9-69,4)	1,00	
		No	232	49,3 (44,6-54,0)			232	47,3 (39,4-55,1)			232	35,3 (30,6-40,1)		
Antecedente materno de dermatitis atópica	Si	Si	49	63,6 (53,0-74,3)	1,20	1,02-1,43	47	62,7 (48,5-76,8)	1,13	0.92-1.39	65	69,9 (64,3-75,5)	1,06	0,98-1,16
		No	28	36,4 (25,7-47,0)			28	37,3 (23,2-51,5)			28	30,1 (24,5-35,7)		
	No	Si	287	52,9 (48,0-57,7)	1,00		321	55,6 (48,4-62,9)	1,00		490	65,7 (61,1-70,3)	1,00	
		No	256	47,1 (42,3-52,0)			256	44,4 (37,1-51,6)			256	34,3 (29,7-38,9)		
Antecedente paterno de dermatitis atópica	Si	Si	19	70,4 (47,9-92,8)	1,32	0,93-1,86	19	70,4 (51,8-88,9)	1,26	0.91-1.75	19	70,4 (46,8-93,9)	1,07	0,76-1,49
		No	8	29,6 (7,2-52,1)			8	29,6 (11,1-48,2)			8	29,6 (6,1-53,2)		
	No	Si	317	53,5 (48,3-58,6)	1,00		349	55,8 (48,1-63,6)	1,00		536	66,0 (61,7-70,4)	1,00	
		No	276	46,5 (41,4-51,7)			276	44,2 (36,4-51,9)			276	34,0 (29,6-38,3)		
Antecedente hermanos con dermatitis atópica	Si	Si	34	61,8 (43,9-79,7)	1,16	0,89-1,51	47	69,1 (53,9-84,3)	1,26	1.03-1.54	42	66,7 (54,3-79,0)	1,01	0,83-1,22
		No	21	38,2 (20,3-56,1)			21	30,9 (15,7-46,1)			21	33,3 (21,0-45,7)		
	No	Si	302	53,5 (49,2-57,7)	1,00		321	55,0 (47,8-62,1)	1,00		513	66,1 (61,6-70,6)	1,00	
		No	263	46,5 (42,3-50,8)			263	45,0 (37,9-52,2)			263	33,9 (29,4-38,4)		
Antecedentes personales de 7 o más catarros	Si	Si	79	84 (75.1-93)	1.72	1.55-1.91	132	89.8 (84.2-95.4)	1.92	1.68-2.20	162	76.4 (70.2-82.6)	1.22	1.11-1.34
		No	15	16 (7-24.9)			15	10.2 (4.6-15.8)			50	23.6 (17.4-29.8)		
	No	Si	257	48.9 (44.7-53)	1,00		236	46.7 (39.2-54.3)	1,00		393	62.7 (58.1-67.3)	1,00	
		No	269	51.1 (47-55.3)			269	53.3 (45.7-60.8)			234	37.3 (32.7-41.9)		
IRA baja (neumonía/bronco neumonía y)	Si	Si	71	93,4 (88,1-98,7)	1,92	1,73-2,13	81	94,2 (89,9-98,4)	1,86	1.60-2.16	155	82.4 (75-89.9)	1.34	1.18-1.52
		No	5	6,6 (1,3-11,9)			5	5,8 (1,6-10,1)			33	17,6 (10,1-25)		
	No	Si	265	48,7 (43,9-53,5)	1,00		287	50,7 (43,2-58,2)	1,00		400	61.4 (56.5-66.4)	1,00	
		No	279	51,3 (46,5-56,1)			279	49,3 (41,8-56,8)			251	38,6 (33,6-43,5)		

**Tabla 7. Análisis bivariado de identificación de factores asociados a fenotipos de la sibilancia (RR e IC95%). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013. (continuación...)**

Factor	Categorías	Sibiló	Sibilancia temprana				Sibilancia persistente				Sibilancia tardía			
			No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%
Diagnóstico médico de eccema	Si	Si	80	74,1 (62,5-85,7)	1,48	1,26-1,74	86	75,4 (63,1-87,8)	1,44	1.18-1.75	222	74 (70.2-77.8)	1.20	1,11-1,29
		No	28	25,9 (14,3-37,5)			28	24,6 (12,2-36,9)			78	26 (22.2-29.8)		
	No	Si	256	50,0 (45,3-54,7)	1,00		282	52,4 (44,7-60,1)	1,00		333	61.8 (56.5-67.1)	1,00	
		No	256	50,0 (45,3-54,7)			256	47,6 (39,9-55,3)			206	38.2 (32.9-43.5)		
Síntomas de rinitis	Si	Si	253	63,3 (57,7-68,8)	1,68	1,34-2,10	293	66,6 (60,2-73,0)	1,88	1.43-2.48	515	69.4 (65.2-73.6)	1.68	1.32-2.15
		No	147	36,8 (31,2-42,3)			147	33,4 (27,0-39,8)			227	30.6 (26.4-34.8)		
	No	Si	83	37,7 (30,4-45,1)	1,00		75	35,4 (25,3-45,5)	1,00		40	41.2 (31.4-51.1)	1,00	
		No	137	62,3 (54,9-69,6)			137	64,6 (54,5-74,7)			57	58.8 (48.9-68.6)		
Sospecha de alergia a picadura insectos	Si	Si	187	60,3 (52,3-68,4)	1,26	0,98-1,60	230	65,2 (55,9-74,4)	1,41	1.21-1.65	454	70.2 (65.2-75.1)	1.33	1.15-1.54
		No	123	39,7 (31,6-47,7)			123	34,8 (25,6-44,1)			193	29.8 (24.9-34.8)		
	No	Si	149	48,1 (39,9-56,2)	1,00		138	46,2 (38,2-54,2)	1,00		101	52.6 (45.7-59.5)	1,00	
		No	161	51,9 (43,8-60,1)			161	53,8 (45,8-61,8)			91	47.4 (40.5-54.3)		
Reacción adversa a alimentos	Si	Si	328	53,9 (49,1-58,6)	0,74	0,53-1,04	352	55,6 (48,2-63,0)	0,66	0.53-0.83	56	83,6 (75,4-91,8)	1,29	1,15-1,45
		No	281	46,1 (41,4-50,9)			281	44,4 (37,0-51,8)			11	16,4 (8,2-24,6)		
	No	Si	8	72,7 (46,9-98,5)	1,00		16	84,2 (67,2-100,0)	1,00		499	64,6 (60,4-68,9)	1,00	
		No	3	27,3 (1,5-53,1)			3	15,8 (0,0-32,8)			273	35,4 (31,1-39,6)		
Uso de antibióticos	Si	Si	218	87,2 (82,8-91,6)	2,73	2,36-3,16	229	87,7 (84,0-91,5)	2,47	2.01-3.02	458	79,1 (75,3-82,9)	2,12	1,81-2,48
		No	32	12,8 (8,4-17,2)			32	12,3 (8,5-16,0)			121	20,9 (17,1-24,7)		
	No	Si	118	31,9 (27,9-35,9)	1,00		139	35,5 (28,3-42,8)	1,00		97	37,3 (31,0-43,6)	1,00	
		No	252	68,1 (64,1-72,1)			252	64,5 (57,2-71,7)			163	62,7 (56,4-69,0)		
Uso de antibiótico antes del episodio	< 1 mes	Si	-	-	-	-	-	-	-	-	140	96.6 (93.1-100)	2.20	1.87-2.58
		No	-	-	-	-	-	-	-	-	5	3.4 (0-6.9)		
	≥ 1 mes	Si	-	-	-	-	-	-	-	-	150	52.3 (42.7-61.9)	1.19	0.98-1.45
		No	-	-	-	-	-	-	-	-	137	47.7 (38.1-57.3)		
	Nunca	Si	-	-	-	-	-	-	-	-	111	43.9 (37.2-50.5)	1,00	
		No	-	-	-	-	-	-	-	-	142	56.1 (49.5-62.8)		

**Tabla 7. Análisis bivariado de identificación de factores asociados a fenotipos de la sibilancia (RR e IC95%). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013. (continuación...)**

Factor	Categorías	Sibiló	Sibilancia temprana				Sibilancia persistente				Sibilancia tardía			
			No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%
Uso de Kogrip o Paracetamol	Si	Si	76	65,5 (54,8-76,2)	1,27	1,07-1,51	76	65,5 (53,2-77,8)	1,20	1,01-1,43	228	85,1 (79,0-91,1)	1,49	1,40-1,58
		No	40	34,5 (23,8-45,2)			40	34,5 (22,2-46,8)			40	14,9 (8,9-21,0)		
	No	Si	260	51,6 (46,5-56,7)	1,00		292	54,5 (46,9-62,0)	1,00		327	57,3 (53,4-61,1)	1,00	
		No	244	48,4 (43,3-53,5)			244	45,5 (38,0-53,1)			244	42,7 (38,9-46,6)		
Mal estado de la vivienda	Si	Si	103	58,2 (49,7-66,7)	1,11	0,90-1,36	147	66,5 (58,5-74,6)	1,30	1,09-1,55	251	78,2 (73,2-83,1)	1,33	1,20-1,48
		No	74	41,8 (33,3-50,3)			74	33,5 (25,4-41,5)			70	21,8 (16,9-26,8)		
	No	Si	233	52,6 (46,1-59,1)	1,00		221	51,3 (43,3-59,3)	1,00		304	58,7 (52,8-64,5)	1,00	
		No	210	47,4 (40,9-53,9)			210	48,7 (40,7-56,7)			214	41,3 (35,5-47,2)		
Hacinamiento	Si	Si	59	56,7 (48,6-64,8)	1,06	0,88-1,27	98	68,5 (59,5-77,6)	1,29	1,12-1,49	89	73,6 (66,8-80,3)	1,13	1,03-1,24
		No	45	43,3 (35,2-51,4)			45	31,5 (22,4-40,5)			32	26,4 (19,7-33,2)		
	No	Si	277	53,7 (48,0-59,4)	1,00		270	53,0 (45,8-60,3)	1,00		466	64,9 (60,3-69,5)	1,00	
		No	239	46,3 (40,6-52,0)			239	47,0 (39,7-54,2)			252	35,1 (30,5-39,7)		
Ventilación no adecuada	Si	Si	70	60,3 (51,6-69,1)	1,14	0,97-1,35	108	70,1 (63,1-77,1)	1,34	1,14-1,59	215	86,7 (82,1-91,3)	1,51	1,35-1,68
		No	46	39,7 (30,9-48,4)			46	29,9 (22,9-36,9)			33	13,3 (8,7-17,9)		
	No	Si	266	52,8 (47,4-58,1)	1,00		260	52,2 (44,1-60,3)	1,00		340	57,5 (51,7-63,4)	1,00	
		No	238	47,2 (41,9-52,6)			238	47,8 (39,7-55,9)			251	42,5 (36,6-48,3)		
Presencia visual de moho/humedad	Si	Si	101	58,0 (46,4-69,7)	1,10	0,90-1,34	139	65,6 (56,9-74,2)	1,26	1,09-1,45	293	68,1 (63,7-72,6)	1,06	0,99-1,14
		No	73	42,0 (30,3-53,6)			73	34,4 (25,8-43,1)			137	31,9 (27,4-36,3)		
	No	Si	235	52,7 (48,7-56,7)	1,00		229	52,0 (44,2-59,9)	1,00		262	64,1 (58,5-69,6)	1,00	
		No	211	47,3 (43,3-51,3)			211	48,0 (40,1-55,8)			147	35,9 (30,4-41,5)		
Cocina en misma habitación del niño	Si	Si	29	78,4 (61,1-95,7)	1,49	1,16-1,91	58	87,9 (79,7-96,0)	1,66	1,43-1,94	101	75,4 (67,4-83,3)	1,17	1,07-1,28
		No	8	21,6 (4,3-38,9)			8	12,1 (4,0-20,3)			33	24,6 (16,7-32,6)		
	No	Si	307	52,7 (47,7-57,6)	1,00		310	52,9 (45,6-60,2)	1,00		454	64,4 (60,2-68,6)	1,00	
		No	276	47,3 (42,4-52,3)			276	47,1 (39,8-54,4)			251	35,6 (31,4-39,8)		

**Tabla 7. Análisis bivariado de identificación de factores asociados a fenotipos de la sibilancia (RR e IC95%). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013. (continuación...)**

Factor	Categorías	Sibiló	Sibilancia temprana				Sibilancia persistente				Sibilancia tardía			
			No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%	No	% (IC95%)	RR	IC 95%
Consumo de vegetales	Si	Si	276	53,9 (49,6-58,2)	0,97	0,80-1,18	301	56,1 (48,5-63,6)	0,96	0,80-1,16	529	65,3 (60,8-69,8)	0,73	0,64-0,82
		No	236	46,1 (41,8-50,4)			236	43,9 (36,4-51,5)			281	34,7 (30,2-39,2)		
	No	Si	60	55,6 (43,6-67,5)	1,00		67	58,3 (46,9-69,6)	1,00		26	89,7 (79,6-99,7)	1,00	
		No	48	44,4 (32,5-56,4)			48	41,7 (30,4-53,1)			3	10,3 (0,3-20,4)		
Consumo de frutas	Si	Si	296	53,0 (48,8-57,1)	0,81	0,63-1,04	335	56,0 (48,8-63,2)	0,92	0,71-1,18	549	66 (61,6-70,3)	0,77	0,55-1,08
		No	263	47,0 (42,9-51,2)			263	44,0 (36,8-51,2)			283	34 (29,7-38,4)		
	No	Si	40	65,6 (47,5-83,7)	1,00		33	61,1 (44,6-77,6)	1,00		6	85,7 (56,1-100)	1,00	
		No	21	34,4 (16,3-52,5)			21	38,9 (22,4-55,4)			1	14,3 (0-43,9)		
Fumadores en la vivienda	Si	Si	220	60,3 (53,6-67)	1,32	1,12-1,56	227	61 (50,8-71,3)	1,21	1,02-1,44	416	74,2 (69,2-79,1)	1,48	1,21-1,81
		No	145	39,7 (33-46,4)			145	39 (28,7-49,2)			145	25,8 (20,9-30,8)		
	No	Si	116	45,5 (39,2-51,7)	1,00		141	50,4 (44,2-56,6)	1,00		139	50 (40,6-59,4)	1,00	
		No	139	54,5 (48,3-60,8)			139	49,6 (43,4-55,8)			139	50 (40,6-59,4)		
Madre fumadora	Si	Si	26	72,2 (60,4-84,1)	1,36	1,14-1,62	38	79,2 (65-93,3)	1,45	1,23-1,70	39	79,6 (66,2-92,9)	1,22	1,03-1,44
		No	10	27,8 (15,9-39,6)			10	20,8 (6,7-35)			10	20,4 (7,1-33,8)		
	No	Si	310	53,1 (48-58,2)	1,00		330	54,6 (47,3-62)	1,00		516	65,3 (60,9-69,7)	1,00	
		No	274	46,9 (41,8-52)			274	45,4 (38-52,7)			274	34,7 (30,3-39,1)		
Cuidadora o Circulo Infantil	Si	Si	63	67,7 (57,2-78,3)	1,31	1,09-1,57	64	68,1 (55,1-81,1)	1,25	0,99-1,57	394	66,3 (61-71,7)	1,01	0,90-1,14
		No	30	32,3 (21,7-42,8)			30	31,9 (18,9-44,9)			200	33,7 (28,3-39)		
	No	Si	273	51,8 (46,6-57,0)	1,00		304	54,5 (46,8-62,2)	1,00		161	65,7 (59,4-72)	1,00	
		No	254	48,2 (43,0-53,4)			254	45,5 (37,8-53,2)			84	34,3 (28-40,6)		
Presencia de vectores	Si	Si	96	60,0 (52,0-68,0)	1,15	0,98-1,35	113	63,8 (57,8-69,9)	1,19	1,02-1,39	268	68 (62,1-73,9)	1,05	0,95-1,17
		No	64	40,0 (32,0-48,0)			64	36,2 (30,1-42,2)			126	32 (26,1-37,9)		
	No	Si	240	52,2 (46,9-57,5)	1,00		255	53,7 (45,2-62,1)	1,00		287	64,5(59,4-69,6)	1,00	
		No	220	47,8 (42,5-53,1)			220	46,3 (37,9-54,8)			158	35,5(30,4-40,6)		
Presencia de roedores	Si	Si	62	68,9 (57,3-80,4)	1,33	1,10-1,62	93	76,9 (70,4-83,3)	1,48	1,28-1,72	153	65,4(61,3-69,4)	0,98	0,89-1,09
		No	28	31,1 (19,6-42,7)			28	23,1 (16,7-29,6)			81	34,6(30,6-38,7)		
	No	Si	274	51,7 (46,3-57,1)	1,00		275	51,8 (44,4-59,2)	1,00		402	66,4(60,7-72,2)	1,00	
		No	256	48,3 (42,9-53,7)			256	48,2 (40,8-55,6)			203	33,6(27,8-39,3)		

**Tabla 8. Análisis multivariado de identificación de factores asociados a la sibilancia temprana (RR e IC<sub>95%</sub>). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Variables	Cat.	Toda la muestra No (%) <sup>*</sup>	Con sibilancia (N=336) No (%) <sup>+</sup>	RR e IC <sub>95%</sub>		
				RR	LI	LS
Masculino	Si	313 (50,5)	194 (62,0)	1,16	1,03	1,31
	No <sup>†</sup>	307 (49,5)	142 (46,3)	1	-	-
Antecedentes prenatales						
Embarazo bajo peso	Si	91 (14,7)	59 (64,8)	1,27	1,11	1,46
	No <sup>†</sup>	529 (85,3)	277 (52,4)	1	-	-
Madre adolescente	Si	48 (7,7)	34 (70,8)	1,27	1,05	1,52
	No <sup>†</sup>	572 (92,3)	302 (52,8)	1	-	-
Antecedentes familiares						
Asma	Si	309 (49,8)	202 (65,4)	1,24	1,09	1,40
	No <sup>†</sup>	311 (50,2)	134 (43,1)	1	-	-
Antecedente personales						
Neumonía/ bronconeumonía	Si	76 (12,3)	71 (93,4)	1,52	1,25	1,85
	No <sup>†</sup>	544 (87,7)	265 (48,7)	1	-	-
Uso de antibióticos	Si	250 (40,3)	218 (87,2)	2,04	1,75	2,39
	No <sup>†</sup>	370 (59,7)	118 (31,9)	1	-	-
Rinitis	Si	400 (64,5)	253 (63,3)	1,20	1,05	1,37
	No <sup>†</sup>	220 (35,5)	83 (37,7)	1	-	-
Eccema	Si	202 (32,6)	143 (70,8)	1,18	1,04	1,34
	No <sup>†</sup>	418 (67,4)	193 (46,2)	1	-	-
Ambientales relacionados con el hogar y estilos de vida						
Madre fumadora	Si	36 (5,8)	26 (72,2)	1,27	1,03	1,56
	No <sup>†</sup>	584 (94,2)	310 (53,1)	1	-	-

\* Porcentajes calculados en base a 620 niños

Cat. = Categorías

<sup>+</sup> Porcentajes calculados en base al total por fila

<sup>†</sup> Categoría de referencia para variables categóricas

RR = Riesgo relativo

IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

LI = Límite inferior

LS= Límite superior

**Tabla 9. Análisis multivariado de identificación de factores asociados a la sibilancia persistente (RR e IC<sub>95%</sub>). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Variables	Cat.	Toda la muestra No (%) <sup>*</sup>	Con sibilancia (N=368) No (%) <sup>+</sup>	RR e IC <sub>95%</sub>		
				RR	LI	LS
Masculino	Si	322 (49,4)	157 (48,8)	1,16	1,04	1,30
	No <sup>†</sup>	330 (50,6)	211 (63,9)	1	-	-
Antecedentes prenatales						
Uso de antibióticos	Si	164 (25,2)	112 (68,3)	1,14	1,01	1,28
	No <sup>†</sup>	488 (74,8)	256 (52,5)	1	-	-
Antecedentes familiares						
Asma	Si	349 (53,5)	242 (69,3)	1,33	1,18	1,50
	No <sup>†</sup>	303 (46,5)	126 (41,6)	1	-	-
Antecedente personales						
Uso de antibióticos	Si	261 (40,0)	229 (87,7)	1,91	1,63	2,23
	No <sup>†</sup>	391 (60,0)	139 (35,5)	1	-	-
Eccema	Si	241 (37,0)	182 (75,5)	1,26	1,12	1,42
	No <sup>†</sup>	411 (63,0)	186 (45,3)	1	-	-
Alergia a picadura de insectos	Si	353 (54,1)	230 (65,2)	1,17	1,04	1,31
	No <sup>†</sup>	299 (45,9)	138 (46,2)	1	-	-
Ambientales relacionados con el hogar y estilos de vida						
Cocina en habitación del niño	Si	66 (10,1)	58 (87,9)	1,24	1,03	1,50
	No <sup>†</sup>	586 (89,9)	310 (52,9)	1	-	-
Madre fumadora	Si	48 (7,4)	38 (79,2)	1,35	1,14	1,61
	No <sup>†</sup>	604 (92,6)	330 (54,6)	1	-	-
Familia disfuncional	Si	116 (17,8)	86 (74,1)	1,17	1,02	1,34
	No <sup>†</sup>	536 (82,2)	282 (52,6)	1	-	-
Lactancia materna exclusiva	Si	586 (94,5)	318 (54,3)	0,81	0,71	0,93
	No <sup>†</sup>	34 (5,5)	18 (52,9)	1	-	-

\* Porcentajes calculados en base a 652 niños

Cat. = Categorías

+ Porcentajes calculados en base al total por fila

† Categoría de referencia para variables categóricas

RR = Riesgo relativo

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%

LI = Límite inferior

LS = Límite superior

**Tabla 10. Análisis multivariado de identificación de factores asociados a la sibilancia tardía (RR e IC<sub>95%</sub>). Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Variables	Cat.	Toda la muestra No (%) <sup>*</sup>	Con sibilancia (N=555) No (%) <sup>+</sup>	RR e IC <sub>95%</sub>		
				RR	LI	LS
Masculino	Si	385 (45,9)	266 (69,1)	1,08	1,01	1,17
	No <sup>†</sup>	454 (54,1)	289 (63,7)	1	-	-
Antecedentes prenatales						
Obesidad en embarazo	Si	40 (4,8)	32 (80,0)	1,22	1,03	1,44
	No <sup>†</sup>	799 (95,2)	523 (65,5)	1	-	-
Antecedente personales						
Neumonía/ bronconeumonía	Si	148 (17,6)	138 (93,2)	1,15	1,05	1,25
	No <sup>†</sup>	691 (82,4)	417 (60,3)	1	-	-
Uso de antibióticos	Si	579 (69,0)	458 (79,1)	1,90	1,58	2,28
	No <sup>†</sup>	260 (31,0)	97 (37,3)	1	-	-
Uso de antibiótico antes del episodio	<1 mes	145 (17,3)**	140 (96,6)	1,61	1,40	1,86
	≥ 1 mes	287 (34,2)**	150 (52,3)	1,03	0,90	1,18
	Nunca <sup>†</sup>	353 (30,2)**	111 (43,9)	1	-	-
Uso de paracetamol	Si	268 (31,9)	228 (85,1)	1,44	1,30	1,61
	No <sup>†</sup>	571 (68,1)	327 (57,3)	1	-	-
Rinitis	Si	516 (61,5)	397 (76,9)	1,35	1,12	1,64
	No <sup>†</sup>	323 (38,5)	158 (48,9)	1	-	-
Reacción adversa a alimentos	Si	67 (8,0)	56 (83,6)	1,17	1,05	1,32
	No <sup>†</sup>	772 (92,0)	499 (64,6)	1	-	-
Ambientales relacionados con el hogar y estilos de vida						
Fumadores en el hogar	Si	561 (66,9)	416 (74,2)	1,18	1,08	1,29
	No <sup>†</sup>	278 (33,1)	139 (50,0)	1	-	-
Ventilación no adecuada	Si	248 (29,6)	215 (86,7)	1,40	1,29	1,52
	No <sup>†</sup>	591 (70,4)	340 (57,5)	1	-	-
Familia disfuncional	Si	99 (11,8)	69 (12,4)	1,20	1,03	1,39
	No <sup>†</sup>	740 (88,2)	486 (87,6)	1	-	-
Cocina en habitación del niño	Si	64 (7,6)	52 (81,3)	1,14	1,03	1,26
	No <sup>†</sup>	775 (92,4)	503 (64,9)	1	-	-
Consumo de vegetales	Si	810 (96,5)	529 (65,3)	0,79	0,65	0,97
	No <sup>†</sup>	29 (3,5)	26 (89,7)	1	-	-

\* Porcentajes calculados en base a 839 niños

Cat. = Categorías

\*\* Porcentajes calculados en base a 685 niños con tiempo de uso de antibiótico.

+ Porcentajes calculados en base al total por fila

† Categoría de referencia para variables categóricas

RR = Riesgo relativo

IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

LI = Límite inferior

LS= Límite superior

**Tabla 11. Fracción atribuible en expuestos porcentual según patrones de sibilancia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Factores	Temprana		Persistente		Tardía	
	%	IC <sub>95%</sub>	%	IC <sub>95%</sub>	%	IC <sub>95%</sub>
Prenatales						
Madre adolescente	21,3	4,8-34,2	-	-	-	-
Bajo peso durante el embarazo	21,3	9,9-31,5	-	-	-	-
Obesidad durante el embarazo	-	-	-	-	18,0	2,9-30,6
Uso de antibióticos	-	-	12,3	1,0-21,9	-	-
Personales						
Neumonía/ bronconeumonía	34,2	20,0-45,9			13,0	4,8-20,0
Uso de antibióticos	51,0	42,9-58,2	47,6	38,7-55,2	47,4	36,7-56,1
Uso antibióticos <1 mes antes del episodio	-	-	-	-	37,9	28,6-46,2
Uso de paracetamol	-	-	-	-	30,6	23,1-37,9
Alergia a picadura de insectos	-	-	14,5	3,8-23,7	-	-
Ambientales relacionados con el hogar y estilos de vida						
Madre fumadora	21,3	2,9-35,9	25,9	12,3-37,9	-	-
Fumadores en el hogar	-	-	-	-	15,3	7,4-22,5
Ventilación no adecuada	-	-	-	-	28,6	22,5-34,2
Cocina en habitación del niño	-	-	19,4	2,9-33,3	12,3	2,9-20,6
Familia disfuncional	-	-	14,5	2,0-25,4	16,7	2,9-28,1

IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

**Tabla 12. Fracción atribuible poblacional porcentual según patrones de sibilancia. Estudio HINASIC. La Habana, 2008-2013.**

Factores	Temprana		Persistente		Tardía	
	%	IC <sub>95%</sub>	%	IC <sub>95%</sub>	%	IC <sub>95%</sub>
<b>Prenatales</b>						
Madre adolescente	2,0	0,4-3,9	-	-	-	-
Bajo peso durante el embarazo	3,8	1,6-6,3	-	-	-	-
Obesidad durante el embarazo	-	-	-	-	1,0	0,1-2,1
Uso de antibióticos	-	-	3,4	0,3-6,6	-	-
<b>Personales</b>						
Neumonía/ bronconeumonía	6,0	3,0-9,4	-	-	2,6	0,9-4,2
Uso de antibióticos	29,5	23,2-35,9	26,7	20,1-33,0	38,3	28,6-46,9
Uso antibióticos <1 mes antes del episodio	-	-	-	-	11,4	7,8-15,4
Uso de paracetamol	-	-	-	-	12,3	8,7-16,3
Alergia a picadura de insectos	-	-	8,4	2,1-14,4	-	-
<b>Ambientales relacionados con el hogar y estilos de vida</b>						
Madre fumadora	4,7	0,5-9,2	6,7	2,8-11,1	-	-
Fumadores en el hogar	-	-	-	-	10,7	5,1-16,2
Ventilación no adecuada	-	-	-	-	10,6	7,9-13,3
Cocina en habitación del niño	-	-	2,4	0,3-4,8	1,1	0,2-1,9
Familia disfuncional	-	-	2,9	0,4-5,7	2,3	0,4-4,4

IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

## **Anexo 8. Bibliografía del autor**

### *Producción científica relacionada directamente con el contenido de la tesis*

1. Fundora-Hernández H, **Venero-Fernández S**. Colonización gástrica por *Helicobacter pylori* y su relación epidemiológico-molecular con el desarrollo de asma – enfermedad alérgica. Revista INFOHEM [Serie en Internet] ene-mar. 2012 [Citado];10(4) Disponible en: <http://www.inhem.sld.cu/boletin%20infohem/boletin20.htm>
2. **Venero-Fernandez S**, Suarez-Medina R, Mora-Faife E, Garcia-Garcia G, Valle-Infante I, Gomez-Marrero L, Abreu-Suarez G, Gonzalez-Valdez J, Fabro-Ortiz D, Fundora-Hernandez H, Venn A, Britton J, Fogarty A. Factors for wheeze in infants in Cuba. *Risk Quarterly J Med* 2013;106:1023-1029.
3. Fundora-Hernandez H, **Venero-Fernandez S**, Suarez-Medina R, Mora-Faife E, Valle-Infante I, Gomez-Marrero L, Gonzalez-Valdez J, Fabro-Ortiz D, Venn A, Britton J, Fogarty A. What are the main environmental exposures associated with elevated IgE in Cuban infants? A population-based study? *Tropical Medicine & International Health* may 2014;19(5):545–554
4. Suarez-Medina R, **Venero-Fernández SJ**, Mora-Faife EC, García-García G, Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, et al. Risk factors for eczema in infants born in Cuba. *BMC Dermatology* 2014;14:6
5. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 1 – Sibilancia. *InfoHEM* 2014 enero – marzo; 12(1):86-89. ISSN 1991-0193
6. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 2 – Sibilancia/Severidad I. *InfoHEM* 2014 abril – junio; 12(2):43-46. ISSN 1991-0193
7. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 3 – Sibilancia/Severidad II. *InfoHEM* 2014 julio–septiembre; 12(3):76-80. ISSN 1991-0193

8. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 4 – Diagnóstico y Tratamiento. InfoHEM 2014 octubre–diciembre;12(4):66-69. ISSN 1991-0193
9. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 5 – Uso de antibióticos. InfoHEM 2015 enero – marzo; 13(1):82-85. ISSN 1991-0193
10. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 6 – Anemia. InfoHEM 2015 abril-junio; 13(2): 86-88 ISSN 1991-0193
11. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 7 – Sibilancia/Marcadores Inmunológicos. InfoHEM 2015 julio – septiembre; 13(3):76-80. ISSN 1991-0193.
12. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 8 - Estado nutricional InfoHEM 2015 octubre-diciembre;13(4):117-20. ISSN 1991-0193
13. **Silvia Josefina Venero Fernández**, Ramón Suárez Medina, Esperanza de la C. Mora Faife, Gladys García García, Ileana Del Valle Infante, Liem Gómez Marrero, John Britton, Andrew W Fogarty y Grupo HINASIC. Factores asociados a la sibilancia recurrente en lactantes. Estudio de cohorte de La Habana, Cuba. Rev. Cub Hig Epi 2015;52(1):0-0.
14. Félix Manuel Rosado García, **Silvia Josefina Venero- Fernández**, Hermes Fundora Hernández, Lenina Menocal Heredia, Ramón Suárez Medina, Yuria Caraballo Sanchez, Reina Amelia Quintana, Britton J, Fogarty A y grupo de estudio HINASIC. Seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-Toxoplasma gondii en infantes de La Habana. Estudio transversal de base poblacional. Parasitaria 2015;73(1): X-X.
15. **Venero-Fernandez S**, Suarez-Medina R, Mora-Faife E, Garcia-Garcia G, Valle-Infante I, Gomez-Marrero L, Abreu-Suarez G, Gonzalez-Valdez J, Fabro-Ortiz D, Fundora-Hernandez H, Venn A, Britton J, Fogarty A. The association of low birth weight with serum C reactive protein in 3-year-old children living in Cuba: A

- population-based prospective study. *International Journal of Epidemiology Am. J. Hum. Biol.* 2016; 1-9.
16. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC.. Reporte Informativo No. 9- Estado Nutricional II. *InfoHEM* 2016 enero – marzo; 14(1):0-0. ISSN 1991-0193
  17. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC.. Reporte Informativo No. 10- Incorporación de alimentos. *InfoHEM* 2016 abril – junio;14(2):0-0. ISSN 1991-0193
  18. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC.. Reporte Informativo No. 11- Lactancia Materna exclusiva. *InfoHEM* 2016 julio – septiembre;14(3):0-0. ISSN 1991-0193
  19. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 12- Rinitis. *InfoHEM* 2016 octubre – diciembre;14(4):0-0. ISSN 1991-0193
  20. **Venero-Fernández S**, Julia Urbina, Mirta Alvarez Castello, Raúl Lázaro Castro Almarales, Ramón Suárez Medina, Hermes Fundora Hernández, John Britton, Andrew William Fogarty, Grupo HINASIC. Prevalence, incidence and associated factors of food adverse reaction in Cuban infant. A population-based prospective study. *World Allergy Organization Journal* 2016; 9(Suppl 2):30 ISSN: 1939-4551 [https://www.researchgate.net/publication/309018017\\_Proceedings\\_of\\_the\\_2015\\_WAO\\_Symposium\\_on\\_Food\\_Allergy\\_and\\_the\\_Microbiome](https://www.researchgate.net/publication/309018017_Proceedings_of_the_2015_WAO_Symposium_on_Food_Allergy_and_the_Microbiome)
  21. **Venero-Fernández S**, Grupo de trabajo HINASIC. Reporte Informativo No. 13- Sospecha de alergia a picadura de insectos. *InfoHEM* 2017 enero – marzo;15(1):0-0. ISSN 1991-0193

Producción científica relacionada con el tema en general

1. **Venero-Fernández SJ**, Suárez medina R, Fernández Núñez, HM. Epidemiología de la mortalidad por asma bronquial. Cuba, 1989-2003. Boletín Infohem. Vol. 5 No. 4 de 2007 ISSN 1991-0193.
2. Varona Pérez P, **Venero Fernández SJ**, Fabret Ortiz D, Romero Caceres M. Prevalencia y severidad de asma en niños cubanos. Estudio ISAAC. Cuba 2001-2002. Boletín Infohem. Vol. 6 No. 1 del 2008 ISSN 1991-0193
3. **Venero-Fernández SJ**, Gonzalez-Barcala FJ, Suarez-Medina R, Fabre-Ortiz D, Fernández-Nulez M. Epidemiology of asthma mortality in Cuba and its relation to climate, 1989 to 2003. MEDICC Review [online], summer 2008;10(3):0-0
4. **Venero Fernández SJ**, Varona Perez P, Fabret Ortiz D, Romero Caceres M, Suarez Medina R. Rinitis en escolares cubanos. Estudio ISAAC. Cuba 2002. INFOHEM Boletín Electrónico de Higiene, Epidemiología y Microbiología [Serie en Internet] ene-mar. 2008 [Citado];6(1) Disponible en: <http://www.inhem.sld.cu/boletin%20infohem/boletin18.htm>
5. **Venero Fernández SJ**, Bonet Gorbea M, Lage D, Agraham M, Suarez Medina R. Mortalidad por inmunopatología en Cuba, 1989-2003. INFOHEM Boletín Electrónico de Higiene, Epidemiología y Microbiología [Serie en Internet] ene-mar. 2008 [Citado];6(2) Disponible en: <http://www.inhem.sld.cu/boletin%20infohem/boletin19.htm>
6. **Venero Fernández SJ**, Varona Perez P, Fabret Ortiz D, Suarez Medina R. Asma bronquial y rinitis en escolares de Ciudad de La Habana (2001 a 2002). Rev Cubana Hig Epidemiol [revista en la Internet]. 2009;47(1):0-0
7. **Venero-Fernández SJ**, Varona-Pérez P, Suarez-Medina R. Cambio climático global: ¿cambia el comportamiento del asma en un nuevo clima para Cuba? Revista Pneuma Nov 2011;7(3): Disponible en: <http://www.sogapar.info/index.php/Download.html?cid=155&fid=51&id=272>

8. Fundora-Hernández H, **Venero-Fernández S**. Inmunoepidemiología del asma bronquial. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiol* 2011;49(3):459-469
9. Varona Pérez P , Fabré Ortiz D, Aguila R, Corona B, **Venero-Fernández S**, Suárez Medina R. Prevalencia de síntomas de dermatitis atópica en niños y adolescentes en La Habana (2002-2003). *Rev Cubana Med Gen Integr [revista en la Internet]*. 2012 Mar [citado 2013 Ene 08] ; 28(1): 42-51
10. Fundora Hernández H, Menocal Heredia LT, Rosado García FM, **Venero Fernández SJ**, Rodriguez Bertheau AM. Geohelminthiasis, asma y enfermedades alérgicas. *Rev. Cub HE* 2013;51(3):320-330.
11. *Good Clinical Practice guidelines for respiratory diseases for Primary Health Care. Edi. Ciencias Médicas, 2014.*
12. **Venero-Fernández S**. *Estadísticas nacionales de asma 2014, Cuba. Disponible en: <http://www.sld/sitio alergia/>*
13. Varona-Pérez P, Fabre-Ortíz D, **Venero-Fernández SJ**, Suárez-Medina R, Molina-Esquivel E Prevalencia y factores de riesgo de asma en adolescentes cubanos. Vigencia de la encuesta nacional. *INFOHEM*. 2014 abril-junio; 12(2):0-0.
14. Varona Pérez P., Fabré Ortiz D, **Venero Fernández S**, Suárez Medina R, Molina Esquivel E, Romero Placeres M. Prevalencia y factores de riesgo de rinitis alérgica y rinoconjuntivitis en adolescentes cubanos 2004-2005. *Rev Cubana Hig Epidemiol [revista en la Internet]*. 2014;4:0-0
15. Juan Carlos Rodríguez Vázquez, Dania González Herrera, **Silvia Venero Fernández**, Carlos Gassiot Nuño, Pedro Pablo Pino Alfonso. Comparación entre los criterios de la “global initiative for chronic obstructive lung disease” y el “límite inferior de la normalidad” para el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Cubana de Medicina* 2015;54(3):00
16. **Venero-Fernandez S**, Suarez-Medina R, Britton J, Fogarty A. Population-based weight loss and gain do not explain trends in asthma mortality in Cuba: a

prospective study from 1964 to 2013 American Journal of human biology  
2016;118 (2016):4-6

17. Collazo M, **Venero-Fernández S**, Suárez- Medina R, Sosa IA. Estimación de costos directos institucionales para la atención de salud del asma en Cuba. 2008-2011. Revista Pharmacoconomics Spanish Research Articles 2016. DOI 10.1007/s40277-016-0057-7 "Print ISSN 1695-405X Online ISSN 1989-5453.
18. **Venero-Fernandez S**. Saharan Dust Effects on Human Health: A Challenge for Cuba's Researchers MEDICC 2016;18(3):32-34
19. **Venero-Fernandez S**, Varona Pérez P, Molina E, Suárez-Medina R. Tendencia de la mortalidad por Enfermedad Pulmonar de Vías Respiratorias Inferiores. Cuba, 1987-2011. Rev Cubana Hig Epidemiol 2016;54(1):X-X
20. **Venero-Fernandez S**. Estadísticas nacionales de asma 2016, Cuba. Disponible en: <http://www.sld/sitio alergia/>

#### Producción científica no relacionada

1. **Venero Fernández SJ**, Suarez Medina R. Tétano Infantil. Presentación de caso. Rev Cubana de Higiene y Epidemiología, 2006;44(3).
2. **Venero Fernández SJ**, Rodríguez Rodríguez M, Suarez Medina R. Epidemiología de la lepra en Villa Clara. 1990-2001. Rev Cubana de Higiene y Epidemiología, 2006;44(3)
3. **Venero-Fernández S**. To the Editors of MEDICC Review. MEDICC Review, Spring 2009; 11(2):5
4. Nenínger Vinagera E, Elejalde Larrinaga A, Varona Pérez P, Torres Babié P, Hernández Caballero A, Codispoti Pérez J, Salomón Zaldívar E, **Venero Fernández S** et al. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Pautas para la gestión. Unidad Nacional para el Control del Cáncer, OPS. MINSAP 2009 Vol 1.

5. Varona Pérez P; Herrera Travieso D; García Roche RG; Bonet Gorbea M; Romero Pérez T; **Venero Fernández SJ**. Mortalidad atribuible al tabaquismo en Cuba. Rev. Cubana Salud Pública 2009;32(2):00 versión on-line
6. **Venero-Fernandez S**, Suarez R, Britton J, Fogarty A. The association between living through a prolonged economic depression and the male:female birth ratio - a longitudinal study from Cuba 1960-2008. Am J Epidemiol 2011;174:1327-1331. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/174/12/1327.full>
7. **Fernández et al**. Respond to “Natural Versus Unnatural Sex Ratios” Fernández et al Am. J. Epidemiol. first published online October 29, 2011
8. González-Ochoa E, Torres Y, Armas L, Rodríguez. Gómez y, Elejarde F, **Venero Fernández S**, Soriano C, et al. Atención integral a la tuberculosis y enfermedades respiratorias (AITER/PAL). Guías prácticas clínicas.. Impreso por Molinos Trade. ISBN 978-959-283-052-3
9. **Venero-Fernandez S**, Fundora-Hernandez H, Rodriguez Bertheau A. Helicobacter pylori en la edad pediátrica. Bolentin InfoHEM. 2012;10(1):00
10. Rodriguez Bertheau A, Fundora-Hernandez H, **Venero-Fernandez S**, Suarez Medina R, Rodriguez Rey A. Evaluación externa de la calidad en Hematología. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2013;32(1):0-0.
11. Menocal Heredia LT, Caraballo Sánchez YI, Rosado García FM, Fundora Hernández H, Fundora Torres MT, **Venero Fernández SJ**, Suárez Medina R. Prevalencia de parasitismo y control de la calidad en el diagnóstico de las parasitosis intestinales en 15 policlínicos de La Habana. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología 2013;51(3):278-288.
12. Varona P, Bonet M, García R, Chang M, Suárez R, **Venero-Fernández S**, National-Provincial Coordinating Group. Implementation of Chronic Disease Risk Factor Surveillance in 12 Cuban Municipalities. Medicc Review January 2014;16(1)

13. Bonet Gorbea M, Varona Perez P, Chan M, Garcia Roche R, **Venero Fernández S**, Rodriguez Salva A, Marina Pérez R, et al. III Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, Cuba, 2010-2011. Edit ECIMED, 2014

*Eventos científicos con presentación del tema*

<b>Año</b>	<b>Eventos</b>	<b>Cantidad de trabajos presentados</b>
2011	I Jornada Científica 1er año HINASIC	5
2012	Entrenamiento en prueba cutáneas por punción	1
2012	Congreso Adjuvant	1
2012	9th John Humprey	1
2012	InmunoPerú	1
2012	Fórum de base de ciencia y técnica	3
2012	2da Jornada Nacional de Aerobiología	1
2012	III Congreso iberoamericano de alergia	1
2012	Congreso Iberoamericano CubAlergia 2012	1
2012	Fórum Municipal de Ciencia y Técnica	1
2012	Jornada de día Mundial del Asma	1
2012	Jornada de día mundial de alergia	1
2012	XXIII Congreso Centro Americano y el Caribe de Medicina Interna	1
2013	Reunión de la Sociedad Americana del Tórax, USA	1
2013	Jornada de día Mundial del Asma	1
2013	Jornada de día mundial de alergia	1
2013	Simposio Nacional de Asma	1
2013	Fórum Municipal de Ciencia y Técnica	1
2014	Taller de expertos respiratorios nacionales	1
2014	Jornada de día Mundial del Asma	1
2014	Jornada de día Mundial del Alergia	1
2015	Convención Internacional de Salud	3
2015	Congreso Internacional CubAlergia 2015	2
2015	Congreso Internacional Calidad de vida.	4
2015	Alergia alimentaria y microbioma. WAO, USA	1
2015	Fórum de base de ciencia y técnica	2
2015	Jornada por Día mundial del asma	1
2015	II jornada nacional de expertos en Enf. Resp. Resultados HINASIC.	3
2015	Taller Nacional de Prevención y Control del Cáncer de Pulmón	1
2015	Entrenamiento SPT/PFR	1
2015	Jornada de día Mundial del Asma	1
2015	Jornada de día Mundial del Alergia	1
2016	Simposio internacional de Enfermedades Respiratorias. Imagenología y cirugía torácica. Cuba-EUA	1
2016	Taller de socialización de resultados científicos. CITMA	1
2016	Foro Internacional de Higiene y Epidemiología	3
2016	Jornada de día Mundial del Asma	1
2016	Jornada de día Mundial del Alergia	1
2017	Jornada de día Mundial del Asma	1
2017	Jornada de día Mundial del Alergia	1
2017	XIV Congreso Centroamericano del Caribe y V encuentro iberoamericano y IX Congreso nacional de alergología Cubalergia 2017	2
	Total de trabajos presentados	58

### Reconocimientos o premios

- Fórum Municipal de Ciencia y Técnica 2012. Relevante
- Fórum Municipal de Ciencia y Técnica 2013. Relevante
- Fórum de base de ciencia y técnica, 2015. Relevante
- Certificado de reconocimiento a la labor científica por la Universidad de Nottingham, 2011.
- Premio de la Sociedad Médica Británica por la contribución a la ciencia internacional y se otorga financiamiento para permanencia del estudio de la cohorte de niños de Cuba. Seleccionada la investigación dentro de las que se realizan en universidades británicas y en cooperación con países de medianos y bajos recursos del mundo (2014).
- Se otorga la categoría de Profesor Consultante de la Universidad de Nottingham, Reino Unido. (2015)
- Certificado de reconocimiento a la labor científica por la Universidad de Nottingham, 2017.
- Premio Anual de Salud y de la Academia de Ciencias de Cuba 2017 a la publicación científica: “Estimación de costos directos institucionales para la atención de salud del asma en Cuba. 2008-2011.”