



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**" Características perinatales como factores de riesgo
para el desarrollo de asma en pacientes del programa
de control del asma infantil (PROCASIN) del Hospital
Central de la Fuerza Aérea del Perú"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

AUTORES

José Alberto DÍAZ ZUÑIGA

Luis Gamberti CABRERA BOY

ASESOR

Carlos LOZA MUNARRIZ

Lima, Perú

2008



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Díaz J, Cabrera L. Características perinatales como factores de riesgo para el desarrollo de asma en pacientes del programa de control del asma infantil (PROCASIN) del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2008.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si las características perinatales como: Infección intrauterina, tipo de parto, Apgar al nacer y peso al nacer, pueden ser catalogadas como factores de riesgo para el desarrollo de asma infantil en los pacientes del Programa de Control de Asma Infantil del Hospital Central de la FAP (Procasin).

METODOS: De un total de 1200 pacientes del Programa de control del Asma Infantil, desde Enero del 2000 hasta Setiembre del 2005, se tomo una muestra para el análisis, luego de lo cual se realizo una selección de casos y de controles. Para la selección de casos se tomo una muestra aleatoria de todos los pacientes del Programa de control del asma infantil. La selección de los controles fueron los niños apareados por edad y sexo al caso seleccionado en forma aleatoria simple de la base de datos del total de los pacientes de pediatría sin enfermedad.

RESULTADOS: En el análisis bivariado se demostró que de los factores de riesgo estudiados, tales como Infección intrauterina, Tipo de parto, bajo peso al nacer y Apgar al nacimiento solo la depresión moderada resulto constituir riesgo para el desarrollo de Asma bronquial en población FAP y el bajo peso al nacer es protector para el desarrollo de la enfermedad bronquial en estudio.

CONCLUSION: el bajo peso resulto ser un factor protector y la depresión moderada un factor de riesgo para el desarrollo de asma.

Se requiere de una mayor concurrencia de estudios en esta dirección para ser más concluyentes respecto a este tema.

Palabras clave: Asma infantil, factores de riesgo, prevención secundaria, procasin.

INTRODUCCIÓN

Por sus repercusiones económicas y sociales, el asma infantil se perfila como problema de salud pública. Según estimaciones de la OMS hasta 1998 se estimaba que existían 155 millones de personas en el mundo padeciendo asma (durante toda su vida). Expertos internacionales estiman en 5% la frecuencia de asma en la población mundial. En Perú, se estima que la prevalencia de asma (todos los casos de asma que existen en un período) es de 10% o más. Esto significa más de 2 millones de personas con asma (10).

El concepto historia natural de una enfermedad, en este caso del asma, hace referencia al comportamiento de la misma en el tiempo. Con la historia natural se generan escenarios o modelos evolutivos que intentan definir los factores que intervienen en su génesis, desarrollo, progresión, mantenimiento y curación (11).

La vulnerabilidad, para el desarrollo de asma, se debe a la presencia de cierto número de circunstancias o características de tipo genético, ambiental, biológicas, psicosociales, que actuando individualmente o entre sí desencadenan la presencia de un proceso (5).

El rol del periodo prenatal en la etiopatogenia de la enfermedad asmática, ha sido en los últimos años objeto de numerosos estudios. La hipótesis de que este periodo de la vida pudiera ser importante en la determinación de alergopatías deriva de dos observaciones:

- 1) el riesgo de desarrollar asma es mayor en los hijos de madre asmática que respecto a aquellos de padre asmático;
- 2) una reducción de la exposición a los alérgenos iniciada rápidamente después del nacimiento permite retardar la aparición del asma pero no la previene.

El interés de este argumento radica en el deseo de poder identificar y seleccionar, lo más precoz posible, a aquel grupo de niños en riesgo sobre los cuales intervenir para tratar de prevenir el asma infantil (12).

Las indagaciones estadísticas, de los factores genéticos (intrínsecos), han puesto en evidencia el rol de los antecedentes familiares del asma en primer grado (13, 22-24). Siendo así que un niño que tiene los dos padres alérgicos tiene el riesgo de llegar a ser alérgico en el 70% de los casos; el riesgo se eleva a 80% si los padres tienen la misma enfermedad alérgica (por ejemplo asma); se ubica entre el 40-60% si solo uno de los

padres es alérgico, y entre el 30-40% si la alergia afecta a un hermano o a otro pariente directo; así mismo un 10-15% de casos de niños que llegan a ser alérgicos a pesar de no tener una relación de familiaridad conocida con la enfermedad (14).

Una vez establecido que la constitución atópica es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de sensibilización Ig E (15), debemos centrarnos en los aspectos ambientales, que incidiendo sobre los aspectos genéticos y constitucionales determinan el desarrollo precoz de asma, la severidad del mismo y la persistencia o no de este en edades posteriores de la vida.

Dentro de los factores ambientales más comunes esta la contaminación por humo de tabaco. Los efectos del tabaquismo materno, durante el embarazo, sobre el peso de los niños al nacer fue reconocido desde 1957, y el primer reporte concerniente a los efectos adversos de la contaminación por humo de tabaco sobre la salud de los niños fue publicado en 1967.

Se ha observado que el tabaquismo materno in útero y/o durante el primer año de vida afecta a la reactividad de la vía aérea y se relaciona con una mayor tasa de sibilancias durante primer año de vida, pero no después. No encontrándose una relación entre tabaquismo materno y desarrollo de atopia. Así mismo, los niveles de cotinina en sangre de cordón no fueron útiles para predecir el desarrollo de sibilancias. El tabaquismo pasivo puede afectar a los infantes en forma directa al disminuir la función pulmonar e indirectamente, al aumentar el riesgo y severidad de infección por virus respiratorio sincitial y asociándose aproximadamente al doble de riesgo de infección respiratoria baja, así como una elevada carga de hospitalización, visitas a emergencia y ausentismo escolar (4, 16-19).

Los estudios epidemiológicos sugirieron la participación de los ácaros del polvo doméstico, de epitelios de animales, cucaracha, pólenes y esporas de hongos en el desarrollo de asma (20). No cabe duda de que la exposición a alergenos in útero eleva el riesgo de asma. Los datos presentados demuestran que los niños expuestos a niveles elevados de polen al final del embarazo tenían un riesgo tres veces mayor de padecer asma (21).

Entre el 70 y 90% de los niños con asma, al llegar a los cinco años, tienen elevación de la inmunoglobulina E específica a uno o más alergenos comunes: ácaros, cucarachas,

mascotas u hongos. La prevalencia a los alergenos más comunes aumenta en relación directa con la edad, probablemente como consecuencia de que el asma en niños de menos edad se atribuye mas a infecciones por virus respiratorio sincitial o porque aun no hubo suficiente tiempo de exposición para desarrollar la respuesta inmunológica. (2, 22).

Estudios han demostrado que los alergenos pueden ser transmitidos de la madre al feto o a través del liquido amniótico o por vía transplacentaria, entrando en contacto con el tejido linfoide asociado al intestino donde las placas de Peyer son estructuralmente maduras ya a partir de la semana 19 de gestación y la sensibilización se puede producir sobretodo entre las semanas 20-28 de gestación (12).

Existen, además, otras características en el paciente asmático como son: sexo masculino (13, 23-25), raza afroamericana (23), nacimiento en los meses de verano y otoño (24, 25), los eventos que se puedan suscitar antes y durante el parto (como duración del parto mayor a 12 horas, cesárea) podrían tener un efecto a largo plazo (8, 26), la maternidad a edad joven (menor de 21 años) es también un importante factor de riesgo para desarrollar sibilancias durante el primer año de vida, así mismo se ha observado que la mortalidad neonatal debido a enfermedad respiratoria es inversamente proporcional a la edad materna (24,27), el consumo de vitamina C durante la gestación y niños en edad escolar es positivamente asociado con asma, pero aun se sugiere mayor profundización sobre este tema (28-30), no se observa ninguna relación entre estatus socioeconómico sobre la prevalencia de asma, por el contrario, como en otros estudios, se observa una cierta tendencia a mayor atopia cuanto mayor es el estatus socioeconómico (31) y en lo que se refiere a pruebas de laboratorio: Los niveles de Inmunoglobulina E total materno se correlacionan con los niveles elevados de Inmunoglobulina E del neonato. Estas pruebas tienen una alta especificidad del 83% y una sensibilidad de 34% para la predicción de atopia infantil (32).

Es así, que el asma se reconoce como una enfermedad heterogénea con diferentes expresiones predominantes a diferentes edades (33).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles (retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional), en el cual se analizaron las variables: infección intrauterina, tipo de parto, Apgar al nacer y peso al nacer. Las variables antes mencionadas fueron incluidas en el presente trabajo por ser de interés en múltiples otros estudios, como se ve a través de las referencias bibliográficas, así como, por ser un estudio retrospectivo estas podían ser tomadas del cuaderno de registro de neonatología.

Para el análisis se tomo una muestra, luego de la cual se realizo una selección de casos y de controles. La selección de casos fue una muestra aleatoria de todos los pacientes del Programa de control del asma infantil. La selección de los controles fueron los niños apareados por edad y sexo al caso seleccionado en forma aleatoria simple de la base de datos del total de los pacientes de pediatría sin enfermedad. El muestreo aleatorio simple de población se anotó en una hoja de cálculo donde los pacientes están enumerados del 1 al 1200, luego se obtuvo a través del software un número aleatorio según la muestra calculada.

El cálculo de la muestra se obtuvo del porcentaje esperado de cesáreas en los asmáticos, relacionado al porcentaje de cesáreas en la población general, utilizando la prueba de hipótesis de dos colas, resultando 90 pacientes para los casos y 90 para los controles.

El análisis e interpretación de los datos se realizó a través de métodos de estadística descriptiva e inferencial, como a continuación se detalla.

Estadística Descriptiva: Se describieron las características clínicas y demográficas de ambas poblaciones de estudio. Resultando que ambas poblaciones son comparables.

Estadística Inferencial: Para relacionar las variables categóricas se emplearon el χ^2 y la fuerza de asociación entre variables se evaluó con la medida del riesgo de exposición: El riesgo de exposición se evaluó con el ODDS RATIOS. Para relacionar variables continuas se empleo T test. Se efectuó el análisis multivariado para evaluar cuales de los factores de exposición se asocian en forma independiente al riesgo de presentar asma infantil.

Los datos se almacenaron en Excel y se analizaron con el Stata versión 8.

Para el análisis de las características neonatales como factores de riesgo para el desarrollo de Asma infantil se realizó un análisis estadístico de la variable dependiente

para determinar si los cambios encontrados son estadísticamente significativos con respecto a las variables independientes.

Se confeccionó una Ficha de Recolección de Datos, donde se anotaron todas las variables buscadas conforme se le fueron aplicando al paciente.

La información que se ingresó en la ficha de recolección de datos fue recogida de Revisión del registro de pacientes pediátricos de la sección Estadística, de Historias Clínicas, de las fichas de registro y control de casos del PROCASIN y del cuaderno de registro de la sección Recién Nacidos.

El recuento de datos se realizó mediante método manual, tablas generales y tablas específicas.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Pacientes del Programa de Control del Asma Infantil (PROCASIN) del Servicio de Pediatría del HCFAP.

Pacientes del PROCASIN que tengan una antigüedad de por lo menos un año en el programa.

Pacientes que actualmente se encuentren en Lima, realizando sus controles establecidos por el programa.

Criterios de exclusión

Pacientes menores de un año de edad y mayores a 14 años.

Pacientes producto de gestación con patología subyacente, excepto por causa infecciosa. Prematuridad.

Pacientes que no cuenten con datos claros en la historia clínica, en el cuaderno de registro de la sección Recién Nacidos y/o en la ficha de registro y control de casos del PROCASIN.

RESULTADOS: De un total de 1200 pacientes del Programa de control de asma infantil de la FAP (Procasin) se realizó un muestreo de tipo Probabilístico aleatorio simple.

Se estudiaron un total de 90 Pacientes con Asma bronquial y 88 pacientes que no padecían Asma bronquial, no pudiéndose encontrar dos pacientes para los controles por no tener los datos claros. Los demás pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión descritos en la sección material y métodos.

Tabla N° 1.- Cálculos estadísticos para evaluar diferencias entre los grupos en relación a las edades. El promedio de edades del grupo de pacientes asmáticos fue de 9.7 ± 2.97
 $T=-0.0331$
 Grados de libertad=176

Grupo	Observaciones	Promedio	Error Estándar	Desviación Estándar	Intervalo de confianza al 95%	
Controles	88	9.686023	0.317	2.97	9.05	10.31
Casos	90	9.700778	0.313	2.97	9.07	10.32
Combinado	178	9.693483	0.222	2.96	9.25	10.13
Diferencia		-0.014755	0.445		-0.89441	0.864

Tabla N° 2.- Prueba de Chi cuadrado para evaluar diferencia de género en ambos grupos.

Pearson chi2 = 0.0183

Pr = 0.892

Exacta de Fisher = 1.000

Grupo / sexo	Femenino	Masculino	Total
Control	40	48	88
Casos	40	50	90
Total	80	98	178

En el grupo de pacientes asmáticos, 50 fueron de sexo masculino y 40 de sexo femenino, mientras que en el grupo control fueron 48 de sexo masculino y 40 de sexo femenino, tal como se muestra en el Grafico N° 1, no encontrándose diferencias estadísticas entre ambos grupos, cálculo realizado por Chi cuadrado, tal como se muestra en la Tabla N° 2.

Grafico N° 1: Características según sexo de los pacientes asmáticos (casos) y no asmáticos (controles)

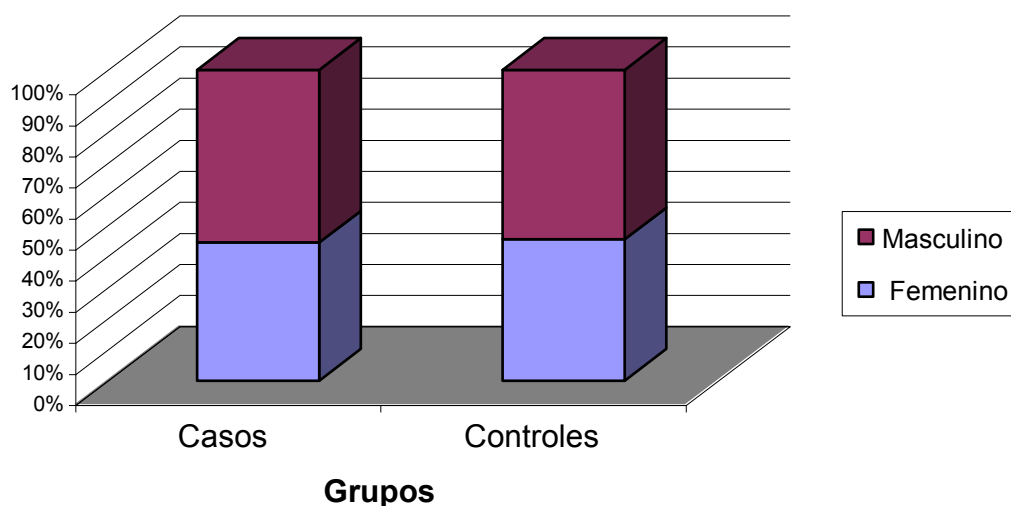


Tabla N° 3.- Prueba de Chi cuadrado para evaluar diferencias entre ambos grupos en relación a infección intrauterina.

Pearson Chi2 = 0.0016

Pr = 0.968

En relación al primer factor de riesgo estudiado, infección intrauterina, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos tal como se muestra en la presente tabla.

Grupo/ Infección Intrauterina	No	Si	Total
Control	82	6	88
Casos	84	6	90
Total	166	12	178

Tabla N° 4: Prueba de Chi cuadrado para evaluar la variable Apgar al nacer como factor de riesgo para desarrollar Asma bronquial.

Pearson Chi2 = 2.8089

Pr = 0.094

En la variable Apgar al nacer no se encontró diferencia estadística entre los casos y controles.

Grupo/ Apgar al Nacer	Normal	Depresión respiratoria.	Total
Control	86	2	88
Casos	83	7	90
Total	169	9	178

Las tablas N° 5, 6 y 7 muestran los resultados de la evaluación de la variable de peso al nacer, bajo peso y macrosomía como factor de riesgo para el desarrollo de Asma bronquial.

Tabla N° 5: Evaluación del peso al nacer como factor de riesgo mediante la prueba chi cuadrado.

Pearson Chi2 (2) = 6.1832

Pr = 0.045

Grupo/Peso al nacer	Normal	Bajo Peso	Macrosomía	Total
Control	72	10	6	88
Casos	83	2	5	90
Total	155	12	11	178

Tabla N° 6: Prueba de Chi cuadrado para evaluar bajo peso al nacer en ambos grupos.

Pearson Chi2 (1) = 6.0620

Pr = 0.014

Grupo / Peso al nacer	Normal	Bajo Peso	Total
Control	72	10	82
Casos	83	2	85
Total	155	12	167

Tabla N° 7: Evaluación del bajo peso al nacer como factor de riesgo de Asma.

Chi2= 6.06

Pr > Chi2 = 0.0138

Grupo / Peso al nacer	Bajo Peso	Normal	Total	Proporción de expuestos
Casos	2	83	85	0.0235
Control	10	72	82	0.1220
Total	12	155	167	0.0719
	Intervalos de confianza al 95%			
Riesgo relativo	0.173494	0.018082	0.860712	

Se observa que los pacientes que no tenían asma estaban más expuestos a bajo peso. Por lo tanto el bajo peso es un factor protector para el desarrollo de asma.

La tabla N° 8 y 9 consignan los datos en relación a la macrosomía y al tipo de parto respectivamente.

Tabla N° 8: Prueba de Chi cuadrado para evaluar la macrosomía en ambos grupos

Chi²=0.2701

Pr = 0.603

Grupo / Peso al nacer	Normal	Macrosomía	Total
Control	72	6	78
Casos	83	5	88
Total	155	11	166

No hay diferencia estadística en comparación con los macrosomicos entre los casos y controles.

Tabla N° 9: Prueba de Chi cuadrado para evaluar el tipo de parto ambos grupos

Chi2 = 1.5540

Pr = 0.213

Grupo / Peso al nacer	Eutócico	Cesárea	Total
Control	56	32	88
Casos	49	41	90
Total	105	73	178

No hay diferencia en el antecedente de tipo de parto entre los casos y controles.

Tabla N° 10: Análisis bivariado con regresión logística

Variable	Odds Ratio	Error Estándar	z	p	Intervalo de confianza al 95%
Depresión Moderada	6.65	7.19	1.75	0.080	0.80 – 55.34
Bajo Peso al Nacer	0.211	0.16	-1.95	0.051	0.044 - 1.00

En el análisis bivariado el bajo peso resulto ser un factor protector y la depresión moderada un factor de riesgo para el desarrollo de asma en pacientes pediátricos.

A continuación se presenta un cuadro resumen de todas las características perinatales estudiadas como factor de riesgo de desarrollar Asma Bronquial en la población objetivo:

Características perinatales como factor de riesgo para el desarrollo de asma

Características	Casos		Controles		P	OR
	n	%	n	%		
Edad	9.70 ± 2.97		9.68 ± 2.97		0.97	
Sexo						
F	40	44.4	40	45.45	0.89	
M	50	55.6	48	54.55		
Infección Intraútero						
No	84	93.33	82	93.18	0.96	
Si	6	6.67	6	6.82		
Apgar al Nacer						
Normal	83	92.22	86	97.73	0.094	
DMRP	7	7.78	2	2.27		
Peso al Nacer						
Bajo Peso	2	2.22	10	11.36	0.014	0.17 (0.018 - 0.86)
Normal	83	92.22	72	81.82		
Macrosómico	5	5.56	6	6.82	0.6	
Normal	83	92.22	72	81.82		
Tipo de Parto						
Eutócico	49	54.44	56	63.64	0.21	
Distócico	41	45.56	32	36.36		

DISCUSION

Siendo el asma bronquial un problema muy importante, que según datos de la OMS hasta 1998 se estimaba que existían 155 millones de personas en el mundo padeciendo asma (durante toda su vida). Expertos internacionales estiman en 5% la frecuencia de asma en la población mundial.

En su etiopatogenia existen múltiples factores, los cuales en forma conjunta o asociados constituyen factores predisponentes al desarrollo de Asma Bronquial.

Poder determinar los factores asociados tiene importancia para los casos en los que si se encuentran, aplicar medidas preventivas para el desarrollo de asma.

Dentro de los factores de riesgo del paciente existen además, otras características en el paciente asmático como son: sexo masculino (13, 23-25), raza afroamericana (23), nacimiento en los meses de verano y otoño (24, 25), los eventos que se puedan suscitar antes y durante el parto (como duración del parto mayor a 12 horas, cesárea) podrían tener un efecto a largo plazo (8, 26), la maternidad a edad joven (menor de 21 años).

Los factores de riesgo estudiados en el presente estudio, Infecciones intrauterinas, Tipo de parto al nacer, Apgar al nacer y peso al nacer, son factores que en algunos estudios se encuentran de riesgo y en otros no.

En relación a infecciones intrauterinas la comparación de eventos en ambos grupos no demuestra diferencia estadísticamente significativa mediante la prueba de Chi cuadrado ($P=0.968$), a pesar de que la muestra estudiada no presento diferencias en relación al sexo y edad de los pacientes (Tabla N° 1 y 2), factor de riesgo que en otras poblaciones si ha mostrado ser importante para el desarrollo de Asma Infantil tal como lo demostraron en la Universidad de Nottingham-Reino Unido en un estudio en el que se utilizo una cohorte de nacimientos de casi veinticinco mil niños (9).

En relación al tipo de parto, en el presente estudio evaluamos a la cesárea como factor de riesgo para desarrollar asma infantil, no encontrándose diferencias estadísticas en ambos grupos. Este factor de riesgo ha sido estudiado por Baizhuang en Gran Bretaña (8) quien afirmo que los niños cuyo nacimiento vino acompañado de procedimientos especiales, como una cesárea, corrían un mayor riesgo de asma, sin embargo en otros no se encontró diferencias estadísticas como en el estudio realizado por Juhn en Rochester (34), Estados Unidos, quien al igual que nuestro estudio, muestra que la forma de parto

al nacimiento no se asocia con el riesgo de desarrollar asma en la infancia o episodios de sibilancias.

El bajo peso al nacer ha sido estudiado por Recabarren y colaboradores en la ciudad de Arequipa, quienes encontraron que el bajo peso represento un OR de 2.4 pero sin significancia estadística, probablemente por que el bajo peso se asocia a otros factores como prematuridad, infecciones intrauterinas, etc. En el presente estudio, tal como se muestra en la tabla N° 6 y 7 el bajo peso represento un factor protector al desarrollo de Asma bronquial, más no la macrosomía, la cual no afecta en el desarrollo de la enfermedad. La mayoría de estudios (1, 7, 9, 23) demuestran que el bajo peso es un factor predisponente, siendo totalmente contradictoria a lo encontrado en el presente estudio en donde los que no tenían asma; estaban más expuestos a bajo peso. OR: 0.17 (0.018 – 0.86). Por lo tanto el bajo peso es un factor protector para el desarrollo de asma. Estos hallazgos pueden ser explicados por el tipo de población estudiada y que existan otros factores asociados que estén interviniendo en estos resultados tal como se demuestra en el análisis de regresión logística multivariable presentado en la Tabla N° 10, en donde se demuestra que no es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de Asma bronquial. Chatkin y colaboradores (35) realizaron un metanálisis para evaluar bajo peso al nacer y Asma bronquial y encontraron que de 41 artículos revisados 26 de ellos demuestran al bajo peso como factor de riesgo, mientras que dos estudios presentan asociación inversa y 15 no muestran asociación, por lo que aun no queda claro si el bajo peso al nacer es o no un factor de riesgo para desarrollar asma bronquial.

En relación al Apgar al nacimiento tampoco se encontró diferencia entre ambos grupos no constituyendo factor de riesgo al desarrollo de Asma bronquial en la población estudiada (Tabla N° 4), al igual que el trabajo realizado por Rasanen y col. (7) quienes estudiaron el puntaje de Apgar y su relación con el asma, no encontrando correlación entre ambos.

Los resultados descritos anteriormente demuestran que los factores de riesgo estudiados, tales como Infección intrauterina, Tipo de parto no son variables que constituyen riesgo para el desarrollo de Asma bronquial en población FAP pero en el análisis bivariado el bajo peso al nacer resulto ser un factor protector para el desarrollo de la enfermedad

bronquial en estudio, así mismo se requiere de otro estudio con mayor población para evaluar solo la depresión moderada como factor de riesgo en nuestra población.

CONCLUSION: en el análisis bivariado el bajo peso resulto ser un factor protector y la depresión moderada un factor de riesgo para el desarrollo de asma.

RECOMENDACIONES: Se requiere de una mayor concurrencia de estudios en esta dirección para ser más concluyentes respecto a este tema.

Se recomienda la difusión y publicación del presente estudio.

AGRADECIMIENTO: al Dr. Carlos Loza Munárriz, del Hospital Cayetano Heredia, quien amablemente asesoro en la elaboración del proyecto de investigación y la elaboración de la presente Tesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Recabarren A, Cárdenas S. Factores de riesgo de asma infantil en niños que asisten al programa de control de asma del hospital III Yanahuara Essalud – Arequipa. *Enfermedades del Tórax* 2003; 46 (2): 118-125.
2. Acosta V y Sancho ML. Prevalencia de sensibilización a aeroalergenos en pacientes hospitalarios menores de cinco años de la ciudad de Córdoba. *Alergia e Inmunología Clínica* 2003; 20(2):54-60.
3. Mallol J. El asma en niños de América Latina. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004 May-Jun; 32(3):100-103.
4. Kelley C, Mannino D, Homa D. Asthma phenotypes, risk factors and measures of severity in a National sample of US children. *Pediatrics* 2005; 115:726-731.
5. Pita S, Vila T, Carpena J. Determinación de factores de riesgo. *Cad Aten Primaria* 1997; 4: 75-78.
6. Mateos Martín. Educación social y consejos prenatales para padres atópicos. *Alergia en pediatría. Alergol Inmunol Clin* 2002; 17 (extraordinario Núm. 2): 52-54.
7. Rasanen M. Perinatal risk factors for asthma in Finish adolescent twins. *Thorax* 2000 Jan, 55(1): 25-31.
8. Baizhuang Xu. La cesárea eleva el riesgo de asma en los bebés. *Journal of Asthma* 2000; 37: 589-594.
9. McKeever. La exposición a infecciones intrauterinas es un importante factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades alérgicas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 814-817.
10. Oswaldo Jave C. Libertad para respirar. *Boletín Electrónico del Hospital Nacional 2 de Mayo (Perú)*. N° 3 y 4 actualizado a 09 Agosto, 2002.
11. Díaz Vásquez C. El niño con asma ¿un adulto con asma? ¿Qué sabemos de la historia natural de la enfermedad? En: AEPap ed. *Curso de actualización pediatría* 2004. Madrid Exlibris Ediciones, 2004; 89-98.
12. Trapani Ch, Vierucci A. La sensibilizzazione allergica nel periodo fetoneonatale. *Allergie Alimentari nel lattante*. Editeam 2001; 1-13.

13. Fernández-Espinar J, Rubio J, Pomar C. Factores de riesgo de asma, alergia e hiperreactividad bronquial en niños de 6 a 8 años. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 205-212.
14. Cavagni G. Come si diventa allergici. En: *Il bambino e l'allergia*. Sperling & Kupfer Editori S.p.A. 1999; 17-21.
15. World Allergy Organisation. Project Report and Guidelines. Prevention of Allergy and Allergic Asthma. Eds. SGO Johansson and T Haahtela. *Chemical Immunology and Allergy*. Editors J Ring et al. Vol. 84, Karger, Basel, 2005.
16. DiFranza J, Aligne A, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004; 113: 1007-1015.
17. Ribeiro S, Furuyama T, Schenkman S, De Brito J. Atopy, passive smoking, respiratory infections and asthma among children from kindergarten and elementary school. *São Paulo Medical Journal* 2002; 120(4): 109-112.
18. Singh S, Barrett E, Kalra R, Razani-Boroujerdi S, et Al. Prenatal cigarette smoke decreases lung cAMP and increases airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 342-347.
19. Murray C, Woodcock A, Smillie F. Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy. *Pediatric Pulmonology* 2004; 37(6): 492-498.
20. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community Respiratory Health Survey. *Brit Med J* 2002; 325: 411-414.
21. Forsberg B, De Luna X, Segerstedt B. Mothers pollen exposure and hospitalization for asthma during first year of life. *Eur Respir J* 2002; 20: Suppl. 38, 147.
22. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health perspect.* 2004; 112(6):760-5.
23. Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, South A, Wilson-Costello DC, Martin RJ, Redline S. Variation in childhood asthma among former preterm infants. *J Pediatr.* 2004; 144(3): 321-6.

24. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int Journal of Epidemiology* 2001; 30(6): 1473-84.
25. Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD. Prediction of elevated cord blood Ig E levels by maternal Ig E levels, and the neonate's gender and gestational age. *Chang Gung Med J* 2003; 26(8): 561-9.
26. Vonk JM, Boezen HM, Postma DS, Schouten JP, van Aalderen WM, Boersma ER. Perinatal risk factors for bronchial hyperresponsiveness and atopy after a follow-up of 20 years. *J Aller Clin Immun* 2004; 114(2): 270-6.
27. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1992; 136(10): 1258-68.
28. Martindale S, McNeill G, Devereux G. Antioxidant Intake in Pregnancy in Relation to Wheeze and Eczema in the First Two Years of Life *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171:121-128.
29. Harik-Khan R, Muller D, Wise R. Serum vitamin levels and the risk of asthma in children. *Am Journal of Epidemiology* 2004; 159: 351-357.
30. Ram FSF, Rowe BH, Kaur B. Administración de suplementos de vitamina C para el asma (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2005.
31. Hancox R J, Milne B J, Taylor D R. Relationship between socioeconomic status and asthma: a longitudinal cohort study. *Thorax* 2004; 59: 376-380.
32. Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD. Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not paternal total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Nov; 112(5): 899-904.
33. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory study? *Paediatr Respir Rev.* 2002 Sep; 3(3): 193-7.
34. Juhn YJ, WeaA, Katusic S. Mode of delivery at birth and development of asthma: a population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Sep; 116(3): 510-516.
35. Chatkin M, Menezes A. Associação entre baixo peso ao nascer e asma: uma revisão sistemática da literatura. *Rev. Panam. Salud Publica.* 2005; 17(2): 102-109.