ASOCIACION ENTRE SINTOMAS INDICATIVOS DE ASMA Y EXPOSICION A AGENTES CONTAMINANTES INTRADOMICILIARIOS EN NIÑOS MENORES DE 7 AÑOS. BARRANQUILLA FEBRERO –MAYO 2019

Dra. ANGELICA CASTRO GARCIA

Dra. EDIMER VILLAREAL DOMINGUEZ

Proyecto de investigación presentado como requisito para optar al título de especialista en Pediatría.

UNIVERSIDAD SIMON BOLIVAR

DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

BARRANQUILLA – ATLANTICO – COLOMBIA

2019

ASOCIACION ENTRE SINTOMAS INDICATIVOS DE ASMA Y EXPOSICION A AGENTES CONTAMINANTES INTRADOMICILIARIOS EN NIÑOS MENORES DE 7 AÑOS. BARRANQUILLA FEBRERO –MAYO 2019

Dra. ANGELICA CASTRO GARCIA
Dra. EDIMER VILLAREAL DOMINGUEZ

Proyecto de investigación presentado como requisito para optar al título de especialista en Pediatría.

Asesor científico
Dr. IVAN STAND NIÑO
MD. Pediatra Neumólogo

Asesor Metodológico
MOISES ARQUEZ

UNIVERSIDAD SIMON BOLIVAR
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
BARRANQUILLA – ATLANTICO – COLOMBIA
2019

Dedicatoria

A Dios por esta gran Bendición que hoy nos brinda, a nuestras familias por su apoyo incondicional.

Angélica y Edimer

Agradecimientos

A la Universidad Simón Bolívar, por ser formadora de nuestra especialidad y por su apoyo incondicional para la realización de esta investigación.

TABLA DE CONTENIDO

	Págs.
RESUMEN	10
ABSTRAC	11
INTRODUCCION	12
1. EL PROBLEMA	14
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.2 JUSTIFICACION	17
2. OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GENERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. MARCO TEORICO	19
3.1 ANTECEDENTES CIENTIFICOS	19
3.2 ASMA BRONQUIAL	21
3.3 CONTAMINACION Y ASMA	28
3.4 CONTAMINACION INTRADOMICILIARIA	42
4. DISEÑO METODOLOGICO	46
4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	46
4.2 POBLACION Y MUESTRA	46
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÒN Y EXCLUSIÒN	46
4.4 PROCEDIMIENTOS GENERALES Y TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS	47
4.5 ASPECTOS ETICOS Y LEGALES	48
4.6 CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	48
4. RESULTADOS	51
5. DISCUSION	61
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	64
BIBLIOGRAFIA	65
ANEXOS	79

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Síntomas y las características que sugieren diagnóstico de asma. 27

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población en estudio. 51

Tabla 3. Antecedentes patológicos, familiares y estado nutricional. 52

Tabla 4. Exposición a tabaco y animales en el domicilio**.** 53

Tabla 5. Características vivienda. 55

Tabla 6. Modificaciones vivienda y uso de aerosoles en ella**.** 58

Tabla 7. Características dormitorio y limpieza en el hogar. 59

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Síntomas y las características que sugieren diagnóstico de asma. 54

Figura 2. Características sociodemográficas de la población en estudio. 54

Figura 3. Antecedentes patológicos, familiares y estado nutricional. 56

Figura4. Exposición a tabaco y animales en el domicilio**.** 57

Figura 5. Características vivienda. 57

Figura 6. Modificaciones vivienda y uso de aerosoles en ella**.** 60

Figura 7. Características dormitorio y limpieza en el hogar. 60

RESUMEN

El asma es esencialmente una enfermedad del desarrollo, en la cual el desarrollo normal de los sistemas respiratorio e inmunitario es alterado por los impactos de exposiciones ambientales actuando sobre predisposiciones genéticas subyacentes. Se presenta un estudio analítico de corte transversal con aplicación de encuesta, diseñado bajo fundamentos cuantitativos con el objetivo de determinar la asociación entre los síntomas indicativos de asma en niños menores de 7 años y la exposición a agentes contaminantes intradomiciliarios, Barranquilla, periodo febrero –mayo 2019. La muestra fue a conveniencia, constituida por todos aquellos que cumplieron los criterios de inclusión, incluyéndose un total de 326 menores (Tres Ave Marías=102 y Urbanización el Parque= 224). Se concluye que los factores contaminantes intradomiciliarios que evidenciaron mayor asociación fueron el hacinamiento, parches o franjas de hongos en las paredes de la vivienda, el no aseo diario de la vivienda, el secado de ropa en la habitación del menor y la ubicación cercana a un alto flujo vehicular y la presencia de mascotas.

Palabras clave: Contaminación intradomiciliaria, Asma.

ABSTRACT

Asthma is a developmental disease, in which the normal development of the respiratory and immune systems is altered by the effects of exposures on the main genetic predispositions. We present a cross-sectional analytical study with a survey application, designed under quantitative foundations with the objective of determining the association between symptoms indicative of asthma in children under 7 years and exposure to indoor pollutants, Barranquilla, February-May 2019. The sample was at convenience, constituted by all those who met the inclusion criteria, including a total of 326 minors (Tres Ave Marias = 102 and Urbanización el Parque = 224). It is concluded that the indoor household pollutants that showed the greatest association were overcrowding, patches or strips of fungi on the walls of the dwelling, no daily cleaning of the dwelling, drying clothes in the minor's room and the location near a high traffic flow and the presence of pets.

Keywords: Intradomiciliary contamination, Asthma

INTRODUCCION

El asma es una enfermedad frecuente y compleja con etiología multifactorial, donde la influencia ambiental y genética predispone su aparición, por lo cual se han creado estrategias para el control de esta enfermedad, disminuyendo la exposición a la contaminación del aire (1-3).

La prevalencia de asma día a día va en aumento muy a pesar de los diferentes avances logrados en la terapéutica, de allí a que se esté observando en el campo de la investigación de esta enfermedad un enfoque hacia los posibles factores asociados y desencadenantes que expliquen el posible aumento de estas preocupantes cifras (3).

Se sabe que el incremento de los niveles de contaminación atmosférica externa e interna se asocia con efectos nocivos para la salud, especialmente asma y otras alergias (4-6). La calidad del aire en espacios cerrados puede ser determinante cuando se evalúa la exposición a contaminantes en la población ya que las personas especialmente en edades extremas pasan más del 90% de su tiempo en espacios cerrados (1). En los últimos años la literatura mundial ha mostrado una asociación significativa entre los contaminantes ambientales tanto a nivel extra como intradomiciliario (2-8) con el incremento de patologías respiratorias incluyendo el asma, sin embargo esta asociación hoy por hoy continua siendo objeto de debate, donde algunos autores consideran que su efecto es leve y que la prevalencia de enfermedad respiraría incluyendo asma se ve poca afectada (3).

Basado en lo anterior, la presente investigación planteo como objetivo determinar la asociación entre los síntomas indicativos de asma en niños menores de 7 años y la exposición a agentes contaminantes intradomiciliarios en la ciudad de Barranquilla; para lo cual se realiza un estudio analítico de corte transversal con aplicación de encuesta en una muestra a conveniencia en una población residente

en dos barrios de la ciudad de Barranquilla (Urbanización el Parque – Tres Ave Marías); los resultados obtenidos pueden ser tenidos en cuenta como piedra angular en la revisión de protocolos de promoción y prevención de enfermedades respiratorias tipo asma en menores.

1. EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma afecta a 333 millones de personas en todo el mundo (9); se considera un problema grave de salud a nivel mundial, el cual afecta a todos los grupos de edad, observándose un aumento de su prevalencia en países en desarrollo, impactando fuertemente a la sociedad y a los pacientes debido no solo a la incapacidad que generan sus crisis, sino igualmente a los altos costos que genera (10). El asma sigue suponiendo una carga inaceptable para los sistemas de salud y para la sociedad como consecuencia de la pérdida de productividad laboral y, especialmente en el caso del asma pediátrica, por la alteración de la vida familiar (11).

La prevalencia de asma en diferentes países varía del 1 a 18%. En los Estados Unidos hasta finales del 2017, el asma afectaba a más de siete millones de niños (12), y se estimó que en España para el año 2015 la prevalencia se encontraba entre el 7,1 y el 12,9% en niños de 6-7 años, y el 7,1 y 15,3% de 13-14 años (13). En Colombia, para el año 2011 se encontraba una prevalencia total del asma del 18,8% en promedio, en niños de uno a 18 años, aunque en un rango de edad de uno a cuatro años se encontró que esta cifra asciende hasta un 29% (14,15).

El asma es una enfermedad multifactorial que se desarrolla en un individuo previamente susceptible, sobre el que interactúa una serie de factores que se pueden encuadrar en dos tipos, unos propios del huésped y otros desencadenantes externos. Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción farmacológica o espontáneamente (16).

El asma es una de las afecciones crónicas más comunes en niños; es la causa más común de ingreso hospitalario en la edad pediátrica; a pesar de múltiples investigaciones que involucran desde la fisiopatología hasta nuevas estrategias terapéuticas (17,18), la prevalencia y la morbilidad de esta enfermedad continua en aumento por lo que es considerada como un problema de salud pública (7).

El incremento de la prevalencia de la enfermedad ha llevado a que se investigue sobre la existencia de posibles factores y condiciones que favorecen el desarrollo de la patología; es así como los contaminantes ambientales han demostrado asociación causal no solo con la aparición sino con la agudización (19-22). La principal fuente de alérgenos inductores de asma en los países del trópico son los ácaros (23- 27). Numerosos estudios demuestran asociación entre las enfermedades alérgicas, especialmente el asma, y la alta exposición a gases como ozono (O_3), dióxido de nitrógeno (NO_2) y las partículas de pequeño tamaño (PM) (28-31).

Estudios in vitro y en modelos múridos demostraron que los gases pueden desencadenar por sí solos una respuesta inflamatoria en la zona pulmonar y exacerbar las crisis respiratorias en los sujetos asmáticos, lo que lleva a mayor número de consultas de urgencias, especialmente en la población infantil (32-37). El efecto nocivo no sólo se limita a su acción irritante, sino que actúa por otros mecanismos que inducen la respuesta alérgica, al facilitar la sensibilización a los alérgenos. Los gases y partículas pueden inclinar la respuesta inmunitaria a un perfil Th2 en edades tempranas; los trabajos de Skorge, Pinkerton y otros investigadores muestran que la exposición al humo de cigarrillo en la etapa fetal o neonatal aumenta la incidencia de asma en la edad adulta, lo que indica que el periodo intrauterino y la infancia son los más susceptibles (31,38,39).

La contaminación intradomiciliaria representa un riesgo para la población pediátrica por sus efectos a nivel respiratorio los cuales dependen del tipo de

contaminante, el nivel de concentración y el tiempo de exposición; existen varios factores que pueden influir en la severidad de los niveles de contaminación intradomiciliaria como son el hacinamiento, presencia de animales, el tabaquismo el uso de combustibles y otros productos domésticos, la poca ventilación, el uso de carbón, leña y parafina como combustibles, incrementan la prevalencia de enfermedades respiratorias. En Chile en 2016 Barria y cols, estudio la contaminación intradomiciliaria por material articulado fino (MP2.5) en hogares de recién nacidos, encontrándose que el antecedente «asma familiar» se asoció a menor [$MP_{2,5}$] (p = 0,0495) (8). Herrera en Bucaramanga (7) en un estudio analítico de corte transversal diseñado con el objetivo de evaluar la asociación entre la presencia de contaminantes biológicos intradomiciliarios y síntomas indicativos de asma, se mostró que los síntomas de asma se asociaron con la presencia de: ácaros y *Acremonium* sp. y antecedentes de neumonía, rinitis alérgica de prematuridad, de padres con asma y de tenencia de mascotas.

En la actualidad, funcionan en Barranquilla, bajo jurisdicción de Barranquilla Verde, 3 estaciones de monitoreo de la calidad del aire (monitores automáticos), ubicadas en Escuela de Policía Antonio Nariño, Parque Tres Ave Marías y una unidad móvil, estas estaciones permiten el monitoreo extradomiciliario, sin embargo no se conocen datos sobre la exposición a agentes contaminantes intradomiciliarios y su asociación con síntomas indicativos de asma, por lo que esta investigación plantea el siguiente interrogante:

¿Cuál es la asociación entre síntomas indicativos de asma y exposición a agentes contaminantes intradomiciliarios en niños menores de 7 años, Barranquilla, periodo febrero –mayo 2019?

1.2 JUSTIFICACION

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, supone un problema de salud grave a nivel mundial, dado el aumento de su prevalencia, de los costos que genera y la carga cada vez mayor a nivel asistencial y social.

Se entiende por control del asma el grado en que se observan los efectos del asma en el paciente o en que han sido reducidos o eliminados por el tratamiento. El control del asma tiene dos dominios: control de los síntomas (anteriormente denominado “control clínico actual”) y factores de riesgo para una futura evolución desfavorable. Un control deficiente de los síntomas supone una carga para los pacientes y es un factor de riesgo de exacerbaciones. Los factores de riesgo son factores que incrementan el riesgo futuro del paciente de sufrir exacerbaciones asmáticas (crisis o ataques), un deterioro de la función pulmonar o efectos secundarios de la medicación (9,10).

Cada vez se tienen más claros los factores que inciden en el desarrollo del asma y cuales actúan como desencadenantes de los episodios; en cuanto a esto existe una clara relación entre los niveles de contaminación del aire ambiente y la prevalencia de muchas patologías respiratorias, incluyendo el asma y este impacto es mucho mayor en la población infantil, de la misma manera se ha descrito evidencia internacional y nacional sobre la asociación de la contaminación al interior de las viviendas (intradomiciliarias) con el desarrollo y exacerbación de asma; sin embargo en el ámbito local no se conoce esta casuística y es importante anotar que por las características propias de la población los resultados de otros estudios no pueden ser extrapolados, de allí a que se justifique la realización de esta investigación, la cual impactaría directamente sobre la comunidad científica y en general sobre los menores, debido a que la identificación de los posibles agentes desencadenantes intradomiciliarios, puede llevar a orientar medidas de promoción y prevención dirigidas directamente a la población local.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre los síntomas indicativos de asma en niños menores de 7 años y la exposición a agentes contaminantes intradomiciliarios, Barranquilla, periodo febrero –mayo 2019.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar sociodemográficamente a la población en estudio.

- Establecer la prevalencia de síntomas indicativos de asma bronquial en la población de estudio.

- Identificar la frecuencia de contaminantes ambientales intradomiciliarios en la población en estudio.

- Determinar la asociación entre los síntomas indicativos de asma en niños menores de 7 años y los antecedentes patológicos, familiares, estado nutricional, exposición a tabaco, animales en domicilio, características de vivienda, uso de aerosoles, características de dormitorio y limpieza en el hogar con el desarrollo.

.

3. MARCO TEORICO

3.1 ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Herrera en Bucaramanga (7) en un estudio analítico de corte transversal diseñado con el objetivo de evaluar la asociación entre la presencia de contaminantes biológicos intradomiciliarios y síntomas indicativos de asma, se mostró que los síntomas de asma se asociaron con la presencia de: ácaros [razón de prevalencia (RP)=1,78; IC95%: 1,0-3,0] y *Acremonium* sp. (RP=6,2; IC95%: 3,8-10,0), y antecedentes de neumonía (RP=4,0; IC95%: 2,5-6,4), de rinitis alérgica (RP=1,9; IC95%: 1,25-3,1), de prematuridad (RP=3,4; IC95%: 1,7-6,5), de padres con asma (RP=2,6; IC95%: 1,4-5,0) y de tenencia de mascotas (RP=0,4; IC95%: 0,2-0,9).

En el año 2012 en la ciudad de Bogotá, Sarmiento y colaboradores (40) estudiaron la prevalencia de síntomas respiratorios asociados con la contaminación del aire exterior e interior realizado en los jardines infantiles de 15 localidades, divididos en dos grupos según el nivel de exposición a la contaminación del aire. Tomaron una muestra de 5407 niños menores de cinco años los cuales fueron seleccionados por muestreo aleatorio el instrumento utilizado para la recolección de datos fue la encuesta ISAAC, se encontró que el principal factor de riesgo intradomiciliario se relaciona con la exposición al humo del cigarrillo (OR= 1.49), destaca también la presencia de vías sin pavimentar (OR= 1,68), proximidad a chimeneas (OR= 1.43).

Entre 2012 y 2013 en un estudio analítico transversal en 553 niños con el fin de evaluar la prevalencia de síntomas respiratorios, asma y rinitis, posiblemente asociados a la contaminación del aire en niños entre 5 y 14 años, en la localidad de Bosa, año 2012-2013, dentro de los resultados relevantes se menciona como factores de riesgo cuando el niño habita con personas que fuman tiene 1,5 veces más de riesgo de toser en la noche respecto a los niños cuyos contactos no fuman, los niños que habitan en viviendas con chimeneas a menos de 100 m de

distancia tienen 1,6 veces la probabilidad de presentar el síntoma., quienes asisten al colegio de mayor exposición y además tienen edificaciones en construcción o vías en mal estado a menos de 100 m de sus viviendas, presentan 2,5 veces la posibilidad de manifestar el evento. En cuanto a presentar sibilancias en el último año, los niños que tienen humedades en su habitación presentan 4 veces la probabilidad de manifestarlas, hay un incremento del riesgo de sibilancias en un 80% cuando el niño vive a menos de 100 m de edificaciones en construcción o vías sin pavimentar y además asiste al colegio de mayor exposición (41).

En 2014 Marco y cols (42) en Concepción Uruguay en un estudios de casos y controles, dentro de los resultados resaltan que la prevalencia del asma a los 6 años de edad es del 23,8%; el 38% de los niños presentó episodios compatibles con broncoespasmos alguna vez en los 5 primeros años de vida (incidencia acumulada para los primeros cinco años); más de la mitad de los 15 controles que refieren desencadenantes específicos (polvo, pelos, plumas, pólenes, pastos) son niños con antecedentes de sibilantes y 11 son atópicos; dentro de los factores intradomiciliarios se menciona como factores de riesgo el tabaquismo pasivo, hongos aerógenos, formaldehido, uso frecuente de insecticidas, sistemas de calefacción, otros factores menos específicos son (alfombras, aire acondicionado, método de limpieza inadecuada, uso frecuente de desodorantes ambientales).

Barria y cols en 2016 en Chile (8), estudio la contaminación intradomiciliaria por material articulado fino (MP2.5) en hogares de recién nacidos, encontrándose que el antecedente «asma familiar» se asoció a menor [$MP_{2,5}$] ($p = 0,0495$).

3.2 ASMA BRONQUIAL

3.2.1 Epidemiología. Según la OMS para junio del 2017 se calculaba que aproximadamente 235 millones de personas en el mundo sufrían asma (43), sin embargo algunos datos refieren que esta suma puede alcanzar los 333 millones (9), siendo la enfermedad crónica más frecuente en los niños y en constante aumento en los próximos 10 años, si no se toman medidas (15).

Según los artículos revisados, la prevalencia en diferentes países varía del 1 a 18%. En los Estados Unidos hasta finales del 2017, el asma afectaba a más de siete millones de niños (12), y se estimó que en España para el año 2015 la prevalencia se encontraba entre el 7,1 y el 12,9% en niños de 6-7 años, y el 7,1 y 15,3% de 13-14 años (13). En Colombia, para el año 2011 se encontraba una prevalencia total del asma del 18,8% en promedio, en niños de uno a 18 años, aunque en un rango de edad de uno a cuatro años se encontró que esta cifra asciende hasta un 29% (14). Los datos de prevalencia de la enfermedad por género reportan que los niños están más propensos a desarrollar asma en comparación con las niñas7. Se habla que el porcentaje de incidencia del asma severa puede alcanzar 2-3% de los niños con asma (43), entendiendo asma severa como un cuadro clínico que no se logra controlar, incluso con tratamiento óptimo a altas dosis (15).

3.2.2 Fisiopatología. El asma alérgica se basa en una reacción de hipersensibilidad tipo I, en la cual se requiere la exposición inicial a un potencial alérgeno como polvo, humedad y ácaros, entre otros. Estos provocan la sensibilización de los mastocitos al alérgeno al que fueron expuestos, de tal forma que al haber una reexposición a este alérgeno se dará la segunda fase llamada degranulación de los mastocitos (44). La sensibilización se da cuando el individuo es expuesto por primera vez al alérgeno, este va entrar al organismo y va a ser reconocido y fagocitado por una célula presentadora de antígenos (CPA). Esta célula presenta los antígenos del alérgeno en el contexto del complejo mayor de

histocompatibilidad (MHC) de clase II a un linfocito TCD4+, el cual mediante la producción de Interleuquina-12 (IL-12) y de la expresión nuclear de ciertos factores de transcripción, se diferencia a un linfocito TH2 y con la ayuda de un ambiente rico en IL-4 e IL-13 estimularán la diferenciación de linfocitos B a plasmocitos, y con ello la producción de inmunoglobulina E (IgE) específica para el alérgeno. Estas inmunoglobulinas posteriormente se adhieren mediante su fracción cristalizable a las membranas plasmáticas de basófilos, linfocitos y mastocitos, entre otras células (44).

En el momento en que el individuo es expuesto nuevamente al alérgeno, la IgE específica en la membrana de las células sensibilizadas reconocerá su secuencia antigénica, lo que provocará una respuesta temprana reconocida como la liberación de mediadores previamente sintetizados y almacenados en vesículas como histamina, triptasa, quinasa, carboxipeptidasa y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), entre otras. Posterior a esta rápida liberación, se dará inicio a la síntesis de nuevos mediadores que permiten la atracción de eosinófilos, entre los que destacan las prostaglandinas, leucotrienos, TNF-α, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10 y IL-13, factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y factor activador de plaquetas (PAF), entre otros (44,45). Todos estos procesos y mediadores proinflamatorios van a provocar la inflamación de las vías aéreas y la broncoconstricción característica de esta patología (15).

3.2.3 Factores de riesgo y prevención. Existen múltiples factores por los que un niño puede estar predispuesto a desarrollar asma o a presentar recaídas frecuentes, es por esto que los médicos deben estar sensibilizados en este tema, para así poder brindar una clara consejería a los padres y evitar, en lo posible, la exposición a los factores prevenibles, como la exposición al humo del cigarrillo, la alimentación alergénica y los niveles de vitamina D, entre otros; logrando así, disminuir el número de recaídas e impactando positivamente en la prevalencia de

esta enfermedad. A continuación se van a describir las principales causas asociadas (15).

Cigarrillo. En múltiples estudios se ha demostrado que el tabaquismo es uno de los factores de riesgo prevenibles más importantes en el desarrollo del asma en la edad escolar. Con tan solo un fumador en la familia y que el niño esté expuesto a los productos de la combustión del tabaco de forma indirecta, aumenta la predisposición a padecer asma, puesto que estos productos actúan generando inflamación del epitelio respiratorio y aumentando los niveles de IgE. Prenatalmente, el cigarrillo también puede llegar a producir predisposición al desarrollo de esta enfermedad, ya que se ha evidenciado que niños producto de madres consumidoras de cigarrillo en el periodo gestación tienden a tener parto pretérmino y bajo peso al nacer, lo que a su vez se relaciona con cierto grado de inmadurez de las vías respiratorias, factor que predispone al desarrollo del asma (46,49).

Alimentación. Diversos estudios han mostrado que las dietas altas en sodio, como productos enlatados y empacados que usualmente se envían a raíz del mercadeo en las loncheras de los niños, se han asociado con mayor número de crisis y recaídas en pacientes previamente controlados. La explicación a esto no es muy bien conocida, pero se cree que radica en el efecto que tienen algunos alimentos, más específicamente sus proteínas, que activan una respuesta mediada por IgE en el huésped. En cuanto a la alimentación, se ha evidenciado que la dieta mediterránea posnatal es considerada un factor protector contra enfermedades alérgicas, aunque la adherencia tiende a no ser muy buena. También se consideran factores protectores el consumo de frutas, en particular las que contienen Vitamina C, pescados, productos lácteos, nueces por su efecto antioxidante y hortalizas verdes. Ciertos estudios describen que no se puede hablar de una correlación comprobada de asma y alimentos azucarados o con grasas, ya que el planteamiento de los estudios que buscaron relacionar estos

factores fue transversal, y no se preguntó sobre antecedentes en la dieta, por lo que los niños pudieron haber cambiado sus hábitos de alimentación y omitirse en el reporte. Además, dentro de la alimentación es importante recalcar la importancia de la lactancia materna exclusiva los primeros 6 meses de vida, lo que ha demostrado tener efectos protectores en cuanto al desarrollo del asma (15,50,51).

Antecedente familiar de asma y atopia. Este es uno de los factores no prevenibles, por ser heredable, que por sí solo puede favorecer la aparición de asma en el niño. La historia familiar de atopia o de asma, sobre todo en familiares de primer o segundo grado puede resultarnos útil en la práctica clínica para sospechar el diagnóstico de asma en un niño con la clínica sugestiva de un cuadro asmático. Aunque este es un factor no prevenible, lo importante en los pacientes que tienen esos antecedentes es no someterlos a exposición de otros factores de riesgo, ya que esto tiende a volver más recurrentes las crisis e incluso puede hacer evolucionar la enfermedad, volviendo las recurrencias más severas, menos controlables y con aumento de la dosis de los medicamentos. En estudios realizados en hijos de madres asmáticas se evidenció que presentaron una mayor prevalencia de esta enfermedad en comparación con hijos de madres vio que tendían a presentar cuadros más severos de la enfermedad y a manifestarse de forma más tardía (15,52)

Edad. Los estudios muestran que los anticuerpos IgE a alérgenos inhalados, aparecen generalmente a partir de los dos años de edad y aumentan durante toda la infancia; por lo que a mayor edad debido al acumulo de años de múltiples factores predisponentes y de ciertas predisposiciones se tiende a aumentar la prevalencia del asma, siendo una enfermedad crónica (15,53)

.

Método de nacimiento. Se ha evidenciado que no existe diferencia estadísticamente significativa en la vía de nacimiento, ya sea parto o cesárea;

aunque se ha reportado que al haber un recién nacido por cesárea, este no se expuso a los microorganismos del tracto vaginal, por lo que puede existir disbiosis de la vía aérea y del tracto gastrointestinal, lo que sí podría llegar a predisponer a enfermedades alérgicas (15,51,54).

Edad gestacional. Se han realizado estudios, principalmente en Estados Unidos, sobre la asociación de la edad gestacional y el riesgo de padecer asma. Un estudio evidenció que los bebés pretérmino de 34-36 semanas de edad gestacional eran significativamente más propensos a desarrollar asma a los 18 meses en comparación con los de parto a término (9,3% vs 7,6%, respectivamente). Esto ha sido principalmente asociado a la función pulmonar disminuida, de tal forma que, en cuanto más baja sea la edad gestacional del niño, más riesgo corre de presentarlo. Por otro lado, otros estudios en niños pretérmino corroboraron que la lesión pulmonar estructural no era significativa para el desarrollo del asma, evidenciando que otros factores son más importantes en el desarrollo de esta enfermedad (15,49,52,55).

Infección viral. Diversas publicaciones han reportado la posibilidad de que las infecciones virales están relacionadas con enfermedades sibilantes en niños, por ejemplo, el virus sincitial respiratorio (VSR), el cual se ha establecido como el principal agente causal de bronquiolitis. También, el rinovirus (RV) se ha detectado con mayor frecuencia en niños con sibilancias. Por tanto, la infección grave producida por cualquiera de estos virus, se ha asociado con el posterior desarrollo de asma. Aún es tema de un intenso debate si las enfermedades virales realmente causan asma, pero lo que se ha podido comprobar, es que las enfermedades de sibilancias inducidas por el VSR durante la infancia influyen en la salud respiratoria durante años, además de existir una fuerte asociación entre las infecciones respiratorias virales y las exacerbaciones de asma y su severidad (55-57).

Niveles de vitamina D. Se ha presenciado un descenso en los niveles de la vitamina D de la población en general en los últimos 40 años, lo cual ha sido asociado al aumento de varias enfermedades, entre ellas el asma bronquial. La vitamina D es considerada un micronutriente esencial para la homeostasis del calcio en el organismo al promover su absorción intestinal, una de las dos vías mediante la cual podemos adquirir la vitamina D. El otro mecanismo es mediante la exposición a los rayos ultravioleta del sol, los cuales promueven la síntesis de precursores de esta vitamina a nivel periférico. Los estudios han mostrado que los niños que tienen asma bronquial y además presentan niveles bajos de vitamina D pueden presentar evolución más severa de la enfermedad, incluyendo exacerbaciones frecuentes y graves; además, estudios *in vitro* han demostrado que la vitamina D tiene un efecto inmunomodulador, al ayudar a disminuir la corticorresistencia y a revertir la remodelación de la vía aérea inducida por esta enfermedad. La evidencia señala que la suplementación con vitamina D en mujeres con niveles séricos bajos durante el embarazo reduce significativamente el riesgo de asma en los menores (51,58).

Disbiosis de vía aérea. En la actualidad, las investigaciones apuntan a la detección de alteración en la microbiota tanto intestinal como de la vía aérea, ya que se ha visto que alteraciones del microbioma pueden ser causantes de ciertas enfermedades alérgicas, entre ellas el asma bronquial. Estas alteraciones del microbioma generalmente son debido a los cambios ambientales derivados del estilo de vida occidental y la urbanización, de tal forma que están estrechamente relacionadas con el aumento de la prevalencia del asma y otras enfermedades alérgicas (15,54,55).

3.2.4 Diagnóstico. El asma es la enfermedad crónica más prevalente de la infancia, por lo que es indispensable su diagnóstico temprano y certero, para así lograr impactar en el estilo de vida de los pacientes y sus familias. El diagnóstico de asma inicia con la sospecha clínica al ser detectados en el paciente, cuadros

broncoobstructivos sibilantes recurrentes, es tosedor crónico y tiene antecedentes familiares de atopia. Los síntomas suelen ser desencadenados por el ejercicio, los alérgenos, la risa o el aire frío en ausencia de infecciones respiratorias, o tiene antecedentes de enfermedades alérgicas (eccema o rinitis alérgica). En la Tabla 1 se evidencian los síntomas y las características que sugieren el diagnóstico de asma, siendo los más prevalentes en los pacientes de acuerdo a la guía GINA en su última actualización del 2017 (9,58,59).

Tabla 1. Síntomas y las características que sugieren diagnóstico de asma.

Característica	Criterio que sugiere asma
Tos	Tos no productiva recurrente, que puede empeorar en la noche o se acompaña de dificultad para respirar, ocurre con el ejercicio, la risa, el llanto o la exposición al humo del tabaco en ausencia de una infección respiratoria aparente.
Sibilancias	La respiración sibilante recurrente, incluso durante el sueño o con factores desencadenantes como la actividad, la risa, el llanto o la exposición al humo del tabaco o la contaminación del aire.
Dificultad para respirar	Que ocurre en el ejercicio, al llorar o reír.
Actividad reducida	Evita correr, jugar o reír con la misma intensidad que otros niños; refiere deseos de ser cargado durante los paseos (quiere ser transportado).
Historia familiar	Otra enfermedad alérgica (dermatitis atópica o rinitis alérgica) o Asma en parientes de primer grado
Ensayo terapéutico con corticosteroides inhalados a dosis bajas y SABA	Mejoría clínica durante 2-3 meses del tratamiento del controlador y empeoramiento cuando se detiene el tratamiento.

Fuente: Arias-López JC, Ortíz-Vidal MA, Restrepo JC. Asma en población pediátrica: Factores de riesgo y diagnóstico. Una revisión actual. Salutem Scientia Spiritus 2018.

Excluyendo la clínica, existen ciertas pruebas de laboratorio que nos ayudan, tanto para sospechar como para confirmar, el diagnóstico y estadificar al paciente. La espirometría puede realizarse en el momento en que los niños puedan colaborar y seguir órdenes, por lo que se recomienda después de los cinco años de vida, de tal forma que esta prueba realizada pre y post broncodilatador nos ayudaría a clasificar al paciente. Se han estudiado otros marcadores para el diagnóstico de asma, entre los que se encuentra la IgE sérica total y la IgE específica. El uso de estas inmunoglobulinas puede ser apropiado para el asma alérgica, ya que se pueden encontrar elevadas en pacientes atópicos, y cerca del 80% de los pacientes asmáticos muestran un perfil atópico (9,60).

Otro marcador sanguíneo que se ha estudiado es la eosinofilia sanguínea, la cual ha evidenciado que con un umbral de 270 eosinófilos µl-1 de sangre, se logra un valor predictivo positivo y negativo del 79% y 91% respectivamente, para predecir la eosinofilia en esputo >3% en adultos con asma, pero aún falta confirmarse su eficacia en niños. Se han estudiado múltiples biomarcadores para el diagnóstico de asma en los últimos años, pero debido a que el asma es una enfermedad compleja y multifactorial, ha sido difícil el establecimiento de un biomarcador ideal (61). Otra opción, sobre todo en niños pequeños o en caso de no tener un diagnóstico claro, puede usarse la prueba terapéutica, la cual consiste en dar tratamiento a una crisis asmática y revalorar para saber si ha mostrado o no mejoría clínica; o incluso se podría tomar una radiografía de tórax para descartar posibles diagnósticos diferenciales y observar signos de atrapamiento de aire que conlleven a favorecer la impresión diagnóstica inicial (9,15,59).

3.3 CONTAMINACION Y ASMA

Por lo general, los componentes del aire entran en contacto con los organismos a través de la piel y las mucosas; las vías respiratorias son la vía principal y la más sensible. La inhalación de los contaminantes atmosféricos, gases o partículas da como resultado un aumento en las citocinas, las quimiocinas proinflamatorias, los neutrófilos, los linfocitos B y los macrófagos alveolares, que ocurre en la población general ante exposiciones prolongadas o ante concentraciones altas de contaminantes . Aunque varios países han propuesto concentraciones y tiempos de exposición “tolerables” para cada contaminante, de acuerdo con lo observado en la mayoría de la población; estos valores, por lo general, son superiores a los tolerados por pacientes con asma (31).

Gases como ozono (O_3), óxidos de nitrógeno (NOx), dióxido de azufre (SO_2) y partículas de tamaño inferior a 10 micras (PM), al liberar radicales libres en las células epiteliales o en los macrófagos alveolares inducen la síntesis de interleucina (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), factor estimulante de

colonias de granulocitos y mastocitos (GM-CSF) e interleucina 8 (IL-8); además, aumentan la actividad quimiotáctica de los neutrófilos y los eosinófilos (62-65).

Aunque estos procesos se conocen desde hace varios años, a principios del decenio de 1990 empezaron a describirse los mecanismos desencadenantes. La hipótesis del “modelo del estrés oxidativo jerárquico” explica el efecto irritante de los contaminantes (66). La propuesta inicial sólo en cuanto a las partículas producidas por la combustión del diesel ahora es aceptada respecto de todos los contaminantes, y propone lo siguiente: con exposiciones bajas de contaminantes atmosféricos ocurre la formación de especies reactivas de oxígeno, como superóxido (O_2) e hidróxido (OH); pero esto es compensado rápidamente por el incremento de enzimas como la superóxido dismutasa, glutatión reducido, glutatión peroxidasa y catalasas. La producción de las especies reactivas de oxígeno parece ocurrir como parte de una respuesta celular a las partículas y compuestos químicos que logran entrar en las células epiteliales o en los macrófagos (67). Los miembros de la superfamilia glutatión S transferasa son críticos para proteger las células de la acción de las especies reactivas de oxígeno (68). Cuando el ozono es inhalado, reacciona con los ácidos grasos insaturados de las membranas de las células de la vía aérea y puede formar aldehídos e hidroxiperóxidos, que son rápidamente regulados por la glutatión S transferasa P1 (GSTP1) y glutatión S transferasa M1 (GSTM1) (69). En modelos de ratones se observó que la enzima catalasa se activa por el peróxido de hidrógeno presente en el combustible diesel y, además, su acción antioxidante se potencia si se administran vitaminas antioxidantes, lo que resulta en disminución de la respuesta inflamatoria producida por las partículas producidas por la combustión del diesel (69).

Cuando la exposición a las partículas o los gases ambientales es alta, la producción de las enzimas antioxidantes no es suficiente para compensar el efecto irritante; las partículas de carbono disminuyen la actividad de las enzimas

antioxidantes de manera dosis dependiente y otras moléculas, como los compuestos orgánicos que están en su superficie, pueden actuar como inhibidores específicos; un ejemplo son las quinonas que están en las partículas producidas por la combustión del diesel, que inhiben la actividad de la superóxido dismutasa (70). Los superóxidos pueden lesionar las membranas celulares de manera directa, pero también pueden activar vías de transcripción mediadas por el factor nuclear kappa B (NF-kB) y el antígeno principal 1 (AP-1), lo que aumenta la expresión de genes de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, con el consecuente aumento en el infiltrado celular, la secreción de moco y la broncoconstricción; todo esto produce un ciclo de propagación, porque a mayor liberación de mediadores proinflamatorios, mayor liberación de especies reactivas de oxígeno (31-71).

Los trabajos realizados por Ladan Fakluzadeh (71) y Hye Youn ChO (72,73) muestran que entre los mecanismos que explican los daños causados por los gases y las partículas, el factor nuclear NF-kB, especialmente la subunidad p56 y el factor C/EBP (CCAAT/enhancer-binding protein), regulan la baja producción de IL-10, elevan las concentraciones de TNF-a, aumentan la producción de NO_2 a partir de la óxido nítrico sintetasa 2 (NOS-2) y aumentan la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) (74). Estudios realizados en ratones indican que la mayor permeabilidad en los pulmones como resultado de la exposición a gases (CO, O_3, NO_2) estaría mediada, al menos en parte, por los receptores toll like 4 (TLR-4) (75). Este receptor respondería a los gases al incrementar la expresión de óxido nítrico sintasa y la producción de NO_2, lo que terminaría en incremento del proceso inflamatorio y de la lesión tisular (31).

Aunque no existe un umbral claro que permita predecir cuándo la exposición a un contaminante, sea aguda o crónica, produciría síntomas, está claro que los asmáticos son más susceptibles que la población general a los efectos de los contaminantes; así, exposiciones controladas a componentes orgánicos volátiles

durante cuatro horas en cantidades inferiores a las que pueden ser percibidas por el olfato (<50 mg/m^3) producen molestias respiratorias y disminución de la fuerza espiratoria en personas con asma, a diferencia de las personas sin asma, que no tienen ningún tipo de síntomas (76). También se observó que una exposición de sólo 30 minutos a NO_2 en niveles atmosféricos aumenta la respuesta inflamatoria a SO_2 en sujetos asmáticos debido tal vez a un efecto sinérgico entre estos gases (31). Abe y colaboradores midieron la liberación de citocinas inflamatorias en las células del epitelio bronquial, luego de la exposición a diesel con y sin partículas de pequeño tamaño; las células que recibieron sólo el componente gaseoso del diesel tuvieron menor expresión de citocinas que las expuestas a gases y partículas (77). Estos resultados hacen pensar que a mayor número de contaminantes, mayor efecto irritante; tal vez porque actúan por mecanismos diferentes que se potencian entre sí (15).

En modelos experimentales en ratones, la exposición a ovoalbúmina junto con 0.1 mg de lipopolisacáridos bacterianos, que son el ligando natural de los TLR-4, tuvo como resultado una sensibilización IgE a ovoalbúmina (78). Lura Novak y colaboradores (79) observaron, además, que al exponer a los ratones con ozono y ovoalbúmina se necesitaron concentraciones menores de ésta que las requeridas sólo con ovoalbúmina y que el ozono inducía la migración de macrófagos y células dendríticas. Sin embargo, en un modelo con ratones carentes de TLR-4, éstos eran inmunes a la sensibilización con ovoalbúmina, incluso a dosis altas de ésta y de ozono, lo que indica que el ozono y tal vez otros contaminantes participan en la sensibilización IgE por un mecanismo dependiente del TLR-4. Otros estudios muestran que la sensibilización y la hiperreactividad bronquial que resulta de la interacción entre el ozono y los TLR-4 es dependiente de la existencia de ácido hialurónico; sin embargo, los mecanismos no están definidos (80).

3.3.1 Mecanismos que promueven la respuesta Th2.

Efecto coadyuvante Th2. En los últimos años se demostró que los contaminantes ambientales promueven la respuesta inmunitaria con un perfil Th2. El umbral para que ocurra este proceso variará de una persona a otra debido a su perfil genético. A causa de la inflamación local ante la exposición a contaminantes, la exposición a alérgenos existentes simultáneamente en el aire podría facilitar la entrada de estos últimos en las mucosas, al igual que su manifestación antigénica (81,81). Díaz y su grupo demostraron en humanos que la inhalación de un antígeno normalmente no alergénico en un medio libre de gases o de partículas de pequeño tamaño induce una respuesta inmunitaria de IgG e IgA; mientras que el mismo antígeno en presencia de partículas de pequeño tamaño y gases como O_3, NO y SO_2 induce la producción de IgE específica de manera dosis dependiente contra ese antígeno, así como síntomas clínicos, incluso ante exposiciones posteriores del nuevo alérgeno sin contaminantes (82,83). De esta manera se demuestra que la exposición a contaminantes puede modificar la respuesta inmunitaria natural a algunos antígenos (31).

La producción de IgE específica, IgG4 específica y la proliferación de células proinflamatorias que sucede a la exposición a algún alérgeno se ve aumentada 50 veces cuando ocurre en presencia de gases y partículas, y la bronco-constricción es más severa (83). La exposición de partículas de pequeño tamaño sin alérgenos incrementa la producción de IgE en la mucosa nasal, pero no de IgG4, que tiene reconocidas propiedades reguladoras de la respuesta inflamatoria IgE (84). En modelos múridos, la inhalación de ovoalbúmina altamente purificada lleva a una tolerancia específica (85). En otros estudios se evaluó la respuesta inmunitaria en ratones, luego de la inoculación de ovoalbúmina y partículas de poliestileno, compuesto insoluble de la superficie de partículas de pequeño tamaño provenientes del humo de cigarrillo y de la combustión de derivados del petróleo; se observó que la IgE y la IgG1 específicas para ovoalbúmina aumentan de manera significativa, en comparación a cuando los ratones se exponen al alérgeno

solo. En otros experimentos con la misma metodología se replicaron los resultados y se encontró, además, que a las 24 horas de la inoculación, macrófagos con capacidad de tener antígenos vía MHC clase II contenían las partículas de poliestileno, se encontraban en los nódulos linfáticos e inducían un perfil Th2. Al bloquear el receptor CD86 (clouster determination 86 o B7.2) en los macrófagos se detenía la producción de eotaxina (CCL11), de quimiocina derivada de macrófagos (CCL20) y de quimiocina regulada por la activación tímica (CCL17), lo que daba como resultado disminución significativa de la respuesta inflamatoria producida por el humo del diesel, destacándose el papel de estas células en la inflamación mediada por contaminantes (31,86).

Para la estimulación primaria de un linfocito T se requiere su activación por las células dendríticas, que contienen en su membrana abundantes moléculas HLA (antigen human leukocyte), CD86 y CD40. De manera reciente se demostró que las células dendríticas residentes en las vías respiratorias son activadas por el ozono, facilitando la aparición de antígenos a linfocitos T vírgenes (87,88). Otros contaminantes, como los encontrados en el humo de cigarrillo, también tienen este efecto, porque en los pulmones aumentan las células de Langherhans, que son un fenotipo de células dendríticas mieloides. Una hora después de fumar ocho cigarrillos en un periodo de cuatro horas se observó aumento en la expresión de CD80 y CD86 y la expresión del receptor CCR/7, que promueve la migración de estas células al nódulo linfático y la activación de linfocitos T y B (89).

Los contaminantes aéreos, independientemente de si el alergeno existe o no, incrementan la producción de IL-4, IL-5, IL-8 y IL-13, reconocidas citocinas y quimiocinas del perfil Th2 en los pulmones (90). Para el caso de la interleucina 8 y el RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted), se observó que los receptores de los hidrocarburos aromáticos unidos a sus ligandos llevan al aumento de estas quimiocinas por medio de la MAP (mitogen-activeted protein) cinasa p38, que es un importante mediador en las señales que intervienen

en la regulación positiva del factor NF-kB y AP-1. La MAP cinasa 38, luego de un estímulo exógeno, fosforila el residuo de serina en la posición 10 de la histona 3 en genes proinflamatorios y lleva al reclutamiento de NF-kB y AP-1 en estos genes y la posterior transcripción de los mismos (91).

Recientemente se demostró el importante papel de los ligandos de hidrocarburos aromáticos en la diferenciación de las células CD4 al perfil Treg o Th17 (92-94). Con un ligando (dioxin) se incrementan las células Treg y disminuye la población Th17, mientras que con otro ligando (6-formil indol 3,2-b carbozole FICZ) se aumentan las células Th17 y disminuyen las Treg. Todos estos cambios dependientes del ligando en la población de linfocitos Th17 parecen influir de manera importante en algunos fenotipos de asma (31,95,96).

Mecanismos epigenéticos. Aunque el asma es una enfermedad con un importante componente genético (36 a 79% de heredabilidad), los factores ambientales son determinantes en la manifestación clínica de la enfermedad. Durante los últimos años se identificaron mecanismos epigenéticos inducidos por el ambiente y, más específicamente, por los contaminantes del mismo. De igual manera, las diferentes edades de aparición de la enfermedad y la variabilidad en la gravedad de los síntomas en poblaciones genéticamente similares sugieren la participación de otros mecanismos más dinámicos. Los patrones epigenéticos de una persona pueden modificarse en el curso de la vida, de acuerdo con el tipo de dieta u otros factores, como la contaminación del aire. Los mecanismos más estudiados en el asma son la acetilación de histonas y la metilación de secuencias CpG (15,97).

Acetilación de histonas. La metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación de las histonas controlan la expresión de los genes por la regulación del acceso de la enzima ARN polimerasa II y de factores de transcripción al ADN (97). Entre estos mecanismos, la acetilación se ha estudiado en el asma y su equilibrio es

clave para la correcta transcripción de los genes. Múltiples compuestos existentes en la contaminación atmosférica pueden romper este equilibrio y terminar en una expresión de genes proinflamatorios excesiva en los pulmones. Marwick y colaboradores demostraron en ratones que luego de la exposición durante tres días al humo del cigarrillo, varios aldehídos, como la acroleína y el 4-HNE, pueden producir disminución de la acción de la enzima histona desacetilasa 2 (HDAchi cuadrada) mediante la unión directa a la enzima, lo que lleva a que se mantenga la acetilación de las histonas durante mayor tiempo y también la transcripción de los genes proinflamatorios subyacentes, como IL-4 e IL-13 (98). En las biopsias pulmonares de pacientes asmáticos se ha observado que las concentraciones de expresión de enzimas acetiladoras ha aumentado, mientras que las HDAchi cuadrada disminuyeron, en comparación con los pulmones de sujetos sanos (99). Este estado de hiperacetilación de histonas es mayor en sujetos asmáticos que fuman (15,100).

En estudios in vitro se ha observado que el humo del cigarrillo en las células del epitelio bronquial disminuye la acetilación y la metilación de la histona 4 en los residuos de lisina (k) en la posición 16 (H4K16) y H4K20, respectivamente, al tiempo que aumenta la metilación en la histona 3 (H3K2) en los genes DNMT (ADN (citocina-5)-metiltransferasa). Estos genes son importantes en la donación de grupos metil para las secuencias CpG en diferentes puntos del desarrollo embrionario (DNMT3) y durante la infancia (DNMT1). El silenciamiento de DNMT1 y el aumento de la expresión de DNMT3 que ocurre como resultado de los cambios mencionados en sus histonas, luego de la exposición al humo de cigarrillo, lleva a la remodelación bronquial y también se ha asociado con la aparición de cáncer pulmonar (101). En estudios realizados en animales se ha observado que la acetilación o fosforilación de H3K9 y H3K4 promueven la producción de linfocitos Th2, y la expresión de las citocinas IL-5 e IL-13, que forman parte de la respuesta alérgica. Además, estos procesos pueden verse amplificados por el humo de cigarrillo y PM2,5 porque inducen la acetilación de

H4K8 y H4K12 al promover la expresión del factor de transcripción NF-κB (nuclear factor kappa B), que al unirse al ADN en genes proinflamatorios, como IL-1 e IL-6, induce la acetilación de los genes subyacentes también con propiedades proinflamatorias(102).

Metilación de secuencias CpG. Estudios in vivo con ratones mostraron cambios en la metilación de las secuencias CpG en el gen de la interleucina 4 y el promotor del gen del IFN-g luego de la exposición durante tres semanas a partículas producidas por la combustión del diésel y a Aspergillus fumigatus (103).[65] La exposición sola de diésel no produjo cambios significativos en la metilación, mientras que la exposición sólo a A. fumigatus aumentó levemente la expresión de IL-4; sin embargo, la administración conjunta de diesel y A. fumigatus produjo menor metilación de secuencias CpG en el gen de la IL-4 y mayor en el gen del IFN-g, lo que dio como resultado aumento de la expresión de la IL-4 y disminución de IFN-g.Las concentraciones de IgE más altas también se encontraron con la exposición conjunta de partículas producidas por la combustión del diésel y extracto alergénico. En un estudio realizado en el sur de California, con 348 niños, se demostró un patrón específico de metilación en dos elementos repetitivos de ADN (LINE1 y AlyYb8) existentes en varios genes de los niños hijos de madres que fumaron durante el embarazo, lo que indicó que la exposición intrauterina a los contaminantes del aire puede tener efectos a largo plazo, mediados por mecanismos epigenéticos (104-106).

En un estudio realizado en Fresno y Stanford (Estados Unidos), Kohli y colaboradores observaron que la exposición pasiva al humo del cigarrillo y a altas concentraciones de contaminantes en el aire aumentaba el riesgo de exacerbaciones bronquiales y la gravedad del asma (107). Al buscar los mecanismos implicados, evaluaron las modificaciones en la metilación en el ADN, secundaria al humo del cigarrillo y los contaminantes del ambiente en los linfocitos T. Los análisis mostraron una asociación entre la exposición al humo del cigarrillo

y el aumento en el porcentaje de secuencias CpG metiladas en el gen del INF-γ de los linfocitos T efectores y Foxp3 de los linfocitos T reguladores. Asimismo, la población localizada en Fresno que tenía mayor contaminación, tuvo además mayor metilación de estos genes. Los autores encontraron también una asociación entre estos cambios en el patrón de metilación y las concentraciones de IgE total, especialmente entre los expuestos al humo de cigarrillo. La menor expresión de Foxp3 disminuye la actividad y la proliferación de LT reguladores, mientras que la mayor expresión de INF-g por los LT efectores aumenta la expresión de citoquinas pro-inflamatorias, aumentan el estrés oxidativo y la manifestación antigénica; situaciones que intervienen en la evolución del asma (31,108).

ARN no codificante. El término ARN no codificante es usado comúnmente para moléculas de ARN que no codifican proteínas. Este término incluye ARN de diferentes longitudes que controlan la expresión de genes por diferentes mecanismos. Los microARN se han estudiado en enfermedades pulmonares y pueden controlar la expresión de un gen por medio de la unión al ARN mensajero y su posterior degradación o por la inhibición de la translocación de la proteína. Aunque su efecto en el asma y la contaminación del aire se ha estudiado poco, varios estudios en otras enfermedades, como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer pulmonar, sugieren que puede tener un papel importante (31).

En una revisión realizada en 2015 se observó que 27 microARN se asociaron en al menos dos estudios cada uno, con cambios en la expresión de múltiples genes luego de la inhalación de humo de cigarrillo; estos cambios consistían principalmente en la degradación del ARN mensajero expresado por genes antiinflamatorios (IL-10, INF- γ) (109), lo que aumenta indirectamente la expresión de genes proinflamatorios (IL-1, IL-6, IL-17). Zhou y su grupo observaron que las partículas producidas por la combustión del diesel incrementan la expresión de miR-21, que lleva a la activación de la vía proinflamatoria PTEN/P13/AKT en

células bronquiales humanas, lo que en sentido clínico puede terminar en hiperreactividad bronquial y remodelación bronquial, si la exposición es corta, o en cáncer, si la exposición es prolongada (110).

Acción de las partículas de pequeño tamaño como vehículos de alérgenos. Los alérgenos del polen (Lol p 1), ácaros (Der p 1) y de mascotas (Fel d 1) pueden unirse fuertemente a las PM<10 y PM<2.5 (11,112) debido a que el centro de carbono de estas partículas facilita estas uniones por fuerzas electrostáticas; por su tamaño y peso, las PM2. son transportadas con la inhalación a las vías respiratorias inferiores de manera más efectiva que los alérgenos solos. Junto con los alérgenos en la superficie de partículas de pequeño tamaño van adheridas endotoxinas y muchos de los compuestos químicos irritativos mencionados, lo que forma un medio que estimula la respuesta inflamatoria; sin embargo, la unión física no parece ser indispensable porque la inhalación de las partículas, junto con los alérgenos aun sin estar adheridos, parece producir el mismo resultado (31).

Efecto de la contaminación en las fuentes de alérgenos. Además de los efectos directos de los contaminantes en el aire en la respuesta inmunológica y el efecto irritativo en los pulmones, los contaminantes inducen la respuesta Th2 mediante la síntesis de alérgenos en diferentes fuentes (31).

Se ha demostrado en cultivos de avena, centeno y en granos de polen que la exposición a concentraciones elevadas de ozono, CO_2, NO, SO_2 y metales pesados aumenta la fotosíntesis y la expresión de proteínas con capacidad alergénica (113). Asimismo, los contaminantes asociados con otros factores, como la humedad y la temperatura, pueden llevar a cambios estructurales en los alérgenos que modifican su capacidad de activar una respuesta Th2, así como su volatilidad, lo que facilita la exposición a sus granos (114).

Entre los mecanismos que parecen explicar este efecto de los contaminantes está la nitración de las proteínas, que consiste en la unión de radicales nitrilos a algunos aminoácidos, y modifica la estructura de la proteína, lo que las hace más fácilmente reconocidas por las células dendríticas y éstas, a su vez, al estar activadas promueven la manifestación antigénica a linfocitos Th2, con su consecuente proliferación (31,115).

Aspectos genéticos. Los estudios genéticos basados en familias o estudios de casos y controles han permitido identificar varios genes asociados con enfermedades alérgicas y atopia, muchos de ellos podrían controlar la susceptibilidad del pulmón y del sistema inmunitario a la exposición de O_3, NO_2, SO_2 y partículas de pequeño tamaño (116,117).

Entre los gases, el ozono es el que más atención tuvo en los últimos años, en la búsqueda de genes que expliquen la variabilidad en la respuesta de cada individuo. Kleeberger y colaboradores estudiaron un modelo de roedores resultado del cruce entre ratones C57BL/6J (B6) y C3H/HeJ (C3), que son susceptibles y resistentes, respectivamente, a la inflamación, luego de la exposición a O_3(118). El mapeo del genoma de estos ratones permitió la identificación de segmentos QTL (quantitative trait locus), susceptibles en el cromosoma 17 y un segmento sugerente en el cromosoma 11; entre los genes existentes en el segmento del cromosoma 17 está el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) (119). Estudios posteriores que evaluaron el efecto de eliminaciones en el gen del receptor del TNF-a y la asociación del gen con la respuesta al O_3 en otras cepas de ratones reafirmaron al TNF-a como un gen con un papel clave ante la respuesta al ozono (31).

En los seres humanos, el SO_2 produce una broncoconstricción en concentraciones superiores a 0.14 ppm durante 24 horas. Sin embargo, en la mayoría de los sujetos asmáticos existe una considerable disminución en la capacidad ventilatoria

ante la inhalación de SO_2 en concentraciones menores a 0.14 ppm (120).[82] Winterton y colaboradores evaluaron el volumen espiratorio forzado de 62 sujetos asmáticos y estudiaron siete polimorfismos en cinco genes frente a la exposición de 0.5 ppm durante sólo 10 minutos con SO_2 (121). Encontraron asociación de una variante silvestre (wild type) en el promotor TNF-a con la disminución del volumen espiratorio forzado, luego de la exposición a SO_2. Al igual que con el ozono, el TNF-a parece ser un gen importante en regular la respuesta para SO_2 y posiblemente para otros contaminantes ambientales (31).

Ohtsuka y su grupo realizaron un rastreo genómico en ratones B6C3F2, que son el cruce de ratones B6 y C3(122). Estos ratones se expusieron a partículas de carbono y se identificaron 2 segmentos QTL susceptibles para la respuesta inflamatoria ante la exposición con partículas de pequeño tamaño: uno en el cromosoma 17 y otro en el cromosoma 11, que están superpuestos con los encontrados en los ensayos con el ozono (123).

Los genes que codifican para los receptores toll like (TLR) también se asocian con la respuesta al ozono. Kleeberger estudió las diferencias en la permeabilidad alveolar inducida con exposiciones de ozono a una concentración de 0.3 ppm en diferentes cepas de ratones (124). Identificó un segmento en el cromosoma 4 que contiene el gen Tlr4 y se evaluaron las concentraciones de ARN mensajero de TLR-4 existente en la cepa de ratones C3H/Hej (Hej) y C3H/HeOuj (OuJ). La única diferencia genética entre estas cepas de ratones era un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en la región codificadora de Tlr4. Las mayores concentraciones de ARN mensajero de TLR-4, luego de la exposición con ozono se encontraron en el ratón OuJ, que son homocigotos para el alelo silvestre, y estos ratones también tenían las mayores concentraciones de proteínas en el lavado bronquio-alveolar, luego de la exposición. Resultados similares se han encontrado con partículas de pequeño tamaño y componentes orgánicos volátiles (31,125).

En ratones expuestos a óxido de cinc se identificaron varios locus de caracteres cuantitativos asociados con asma en el cromosoma 1; entre los genes localizados en esa región está el gen para el receptor toll like 5 (TLR-5) (126). Estas asociaciones muestran que los receptores toll like, debido a su actividad en la respuesta innata y su acción como receptores de señales del ambiente, podrían tener un papel importante en la respuesta a los contaminantes aéreos (31).

Las enzimas antioxidantes tienen gran importancia como reguladoras en la respuesta frente a contaminantes; por ello, el estudio de sus genes es de gran interés. La GST es una enzima antioxidante y se han identificado cuatro clases citosólicas; Alpha (A), Mu (M), Pi (P) y Theta (T); cada una con diferentes subclases (127). En el epitelio pulmonar humano, la GSTP1 contribuye con 90% de la actividad de esta enzima. Varios estudios demostraron que variantes genéticas comunes de GSTM1 y GSTP1 influyen la respuesta alérgica y el estado de atopia (128-131). Gilliland y colaboradores estudiaron si algunos genotipos de GSTM1 y GSTP1 contribuyen en el incremento de la respuesta alérgica; en 19 personas con asma y rinitis alérgica aplicaron un modelo de reto nasal con alérgeno, aire limpio y humo de cigarrillo (128). Los resultados mostraron que los pacientes con el genotipo nulo para GSTM1 tenían mayores concentraciones de IgE y los sujetos homocigotos para GSTP1 Ile 105 (Ile105 - Val105) tenían mayores concentraciones de histamina cuando estaban expuestos al humo de cigarrillo o al alérgeno que los sujetos con otros genotipos; los sujetos con los genotipos proinflamatorios mostraron la mayor elevación de IgE y de histamina. Romieu y su grupo, en una población de niños encontraron resultados similares ante la exposición con ozono. Otros estudios mostraron que estos polimorfismos en el gen de la GST-P1 y de la GSTM1 también tienen una fuerte asociación con varios fenotipos de asma e hiperreactividad bronquial después de la exposición a NO y SO_2 (129-133).

En México, en una cohorte de 151 niños asmáticos se observó que los niños con el genotipo nulo para GSTM1 tenían disminución en el flujo espiratorio forzado máximo (FEF25-75) en las zonas de la ciudad con mayor contaminación. También se encontró que la complementación con vitaminas antioxidantes podía mejorar la función respiratoria en niños con el genotipo nulo, pero no mostraba cambios en los niños con GSTM1 existente; se indicó que el beneficio de esta complementación dependería de factores genéticos que determinan el estrés oxidativo y, de esta manera, la función pulmonar (31,132,133,135).

3.4 CONTAMINACION INTRADOMICILIARIA

La Organización Mundial de la Salud calcula que 2.5 millones de muertes en el mundo están relacionadas con la contaminación en el interior de las viviendas. quienes resultan más afectados por la contaminación en el interior de la vivienda son los niños, los bebés, las mujeres embarazadas, los adultos mayores y personas con enfermedades crónicas como asma, bronquitis, enfisema y neumonía (9).

El polen, el moho y las bacterias son agentes contaminantes biológicos del aire. El control de la calidad biológica del aire es tan importante para las vías respiratorias superiores e inferiores como el control de la calidad química del aire, en el aire se encuentran alérgenos que pueden penetrar en el organismo por las vías respiratoria, como son algunas especies de ácaros, mohos y pólenes de diversas especies de plantas, las cuales ocasionan enfermedades alérgicas que afectan a un 15-20% de la población. Los ácaros del polvo doméstico son una de las fuentes principales de alérgenos que pueden desencadenar enfermedades alérgicas en individuos genéticamente susceptibles. De estos los que tienen más importancia clínica en la alergia respiratoria pertenecen al género Dermatophagoides, más concretamente a las especies D. pteronyssinus y D. faringe (4,12,22).

Durante muchos años se ha estudiado la etiología de las alergias, John Floyer manifestó que el polvo doméstico era uno de los principales factores involucrados en este problema. Sin embargo, fue hasta el siglo XX cuando se confirmó la presencia de alérgenos en el polvo doméstico con pruebas cutáneas por otra parte H. Dekker sugiero el papel que desempeñan los ácaros en la alergia en 1928, luego de encontrar un número importante de ácaros no identificados en el polvo doméstico, en los colchones, y observo que los pacientes alérgicos tenían menos síntomas en un ambiente sin ácaros (136).

Varios estudios demuestran que los pacientes alérgicos tienen menor sintomatología en ambientes libres de ácaros; estos resultados sugieren que el primer tratamiento de estos pacientes debería ser disminuir la exposición a los ácaros y a sus alérgenos. El control de ácaros se puede llevar a cabo de dos formas distintas para evitar la acumulación de alérgenos en la superficie de las alfombras o de los muebles, se debe aspirar el polvo de toda la casa, aunque no sea efectivo para eliminar grandes cantidades de ácaros vivos. Se recomienda lavar las sabanas y las cortinas a una temperatura superior a 55 ºC cada 2 semanas; pero así no se degradan todos los alérgenos, ya que algunos requieren una temperatura superior a 100 ºC para su completa desnaturalización (22,136). La reducción de humedad puede ser una de las primeras recomendaciones a seguir para disminuir la cantidad ácaros domésticos, la temperatura óptima para el desarrollo de *D. pteronyssinus* y *D. farinae* es de 25 y 27,5 ºC respectivamente, por lo que debe mantenerse por debajo de estas cifras. El uso de aires acondicionados reduce la humedad y la temperatura lo suficiente como para disminuir las poblaciones de ácaros y la producción de alérgenos (136).

Entre las enfermedades alérgicas más frecuentes encontramos las originadas por la sensibilización a pólenes o polinosis, el polen es el vehículo del gameto masculino que requiere ser transportado hasta el gameto femenino para su fecundación y como resultado asegura la perpetuación de la especie. Los medios

de transporte son variados, unos pólenes “navegan” en el agua, otros utilizan los de insectos a los que previamente tienen que atraer mediante diferentes colores y dulces néctares que se hallan en sus flores, posteriormente lanzan al viento grandes cantidades de polen el cual “volará” hasta otro individuo de la misma especie. Una vez que han llegado a su destino, el material genético que viajaba protegido en el interior de estas esferas huecas debe ser liberado, durante este viaje, el polen puede impactar con infinidad de obstáculos; cuando llega a superficies mucosas de individuos predispuestos, puede ocasionar una reacción alérgica y dar lugar a los síntomas característico como estornudos, prurito en la nariz, lagrimeo, dificultad respiratoria, tos, y sibilancias(47,64,136).

Por otro lado, el cigarrillo es el único producto de consumo autorizado que mata directamente a su consumidor. Su consumo provoca en todo el mundo alrededor de 4 millones de muertes anuales, y está relacionado con enfermedades respiratorias, entre ellas el enfisema, asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cardiovasculares y al menos, 12 tipos de neoplasias, debido a que multiplica por 2 el riesgo de padecer cáncer en la edad media de la vida (4,9,45). Los niños, especialmente durante los primeros años de la vida, son la población más vulnerable en especial al tabaquismo pasivo, actualmente, el tabaquismo pasivo afecta entre el 20 y el 80% de la población ocasionando riesgos para la salud a largo y a corto plazo, siendo el asma, la cardiopatía isquémica y el cáncer de pulmón los principales riesgos para los no fumadores expuestos al humo de tabaco (13,15,82).

Se sabe que alrededor de 3,000 millones de personas en el mundo queman leña en fogones abiertos en el interior de sus viviendas para cocinar o para calefacción, esta exposición al humo de leña de manera continua y diaria puede causar daños en la salud mucho más significativos que hacerlo de forma ocasional; quemar en un fogón abierto dentro de una vivienda es nocivo, ya que el humo que se queda

“atrapado” en el interior del hogar puede alcanzar concentraciones peligrosas de contaminantes (9).

4. DISEÑO METODOLOGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico de corte transversal con aplicación de encuesta, diseñado bajo fundamentos cuantitativos con el objetivo de determinar la asociación entre los síntomas indicativos de asma en niños menores de 7 años y la exposición a agentes contaminantes intradomiciliarios, Barranquilla, periodo febrero –mayo 2019.

4.2 POBLACION Y MUESTRA

La población está compuesta por todos los niños y niñas menores de siete años residentes en dos barrios de la ciudad de Barranquilla (Urbanización el Parque – Tres Ave Marías); la muestra fue a conveniencia, constituida por todos aquellos que cumplieron los criterios de inclusión, incluyéndose un total de 326 menores (Tres Ave Marías=102 y Urbanización el Parque= 224).

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.3.1 Criterios de inclusión

- Niños y niñas menores de 7 años.
- Residentes en área de estudio por un periodo no menor a 12 meses.
- Aceptación de participación voluntaria mediante firma de consentimiento informado por parte de los padres.

4.3.2 Criterios de exclusión

- Niños con enfermedades cardíacas o neurológicas.
- Datos incompletos o incongruentes en encuestas.

4.4 PROCEDIMIENTOS GENERALES Y TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS

Inicialmente con el apoyo las Juntas de Acción Comunal (JAC) de los dos barrios (Tres Ave Marías – Urbanización El Parque) se realizó barrido casa a casa para lograr censo de viviendas en las cuales habitaran niños menores de 7 años; una vez identificadas se realizó visita domiciliaria en aquellas cuyos menores cumplían criterios de selección; se explicó las razones de la investigación a los padres o cuidadores responsables y previa autorización (consentimiento informado Anexo B) se procedió a la realización de cuestionario de integrado del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) y el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) en su versión validada al español y encuesta de contaminación intradomiciliaria; este cuestionario fue validado previamente y aplicado en el estudio *"Contaminación biológica intradomiciliaria y su relación con síntomas respiratorios indicativos de asma bronquial en preescolares de Bucaramanga, Colombia"* (7); la aplicación de estos cuestionarios fue planificada para una duración no menor 20 minutos y fue realizada directamente por las residentes investigadoras.

Una vez culminado la etapa de recolección de información, se procedió a realizar revisión de formatos, realizando selección y filtro de aquellos diligenciados en su totalidad, estos fueron tabulados en programa Epi-Info 7.0 versión en español; la población se caracterizó por medio de medidas de tendencia central, de posición y de dispersión para las variables continuas y proporciones con IC95%; se observó la asociación entre la prevalencia de síntomas respiratorios indicativos de asma y los contaminantes intradomiciliarios por medio de la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher y la t de Student. Los resultados son presentados en forma de tablas.

4.5 ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

Según el art 11 de la resolución 8430 de 1993, se puede clasificar a este trabajo de investigación en "INVESTIGACIÓN SIN RIESGO". Esta investigación no genera amenaza sobre la integridad física de los pacientes incluidos en el estudio, de la misma manera se guarda confidencialidad, privacidad de los documentos evaluados.

4.6 CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

IDENTIFICACION	DEFINICION	CLASE	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIA
Sexo	Diferencias anatómicas que diferencian el macho de la hembra	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Edad	Número de años desde nacimiento hasta encuesta	Cuantitativa	Razón	<1 año 1 – 3 años 4 – 6 años
Lugar de nacimiento	Localización geográfica de nacimiento del menor	Cualitativa	Nominal	Barranquilla Soledad Otro
Régimen de salud	Régimen de afiliación a sistema de salud	Cualitativa	Nominal	Subsidiado Contributivo Otro
Antecedentes patológicos	Antecedentes patológicos del menor	Cualitativa	Nominal	Prematurez Rinitis alérgica Asma Neumonía Dermatitis atópica Otro
Antecedentes familiares	Antecedentes patológicos familiares	Cualitativa	Nominal	Rinitis alérgica Asma Neumonía TBC EPC Dermatitis atópica Otro
Estado nutricional	Estado nutricional de acuerdo a tablas de OMS	Cualitativa	Nominal	Obesidad Sobrepeso Adecuado Riesgo de desnutrición Desnutrición
Exposición a tabaco	Exposición a tabaco en el domicilio	Cualitativa	Nominal	Si No

Mascota primer año	Exposición a mascotas durante el primer año de vida	Cualitativa	Nominal	Si No
Mascota actual	Tenencia de mascota en el domicilio en la actualidad	Cualitativa	Nominal	Si No
Tipo de mascota	Tipo de animal utilizado como mascota en el domicilio	Cualitativa	Nominal	Perro Gato Aves Otra
Mascota ingresa a dormitorio	Si refieren ingreso de mascota a dormitorio de menor	Cualitativa	Nominal	Si No
Mascota duerme con menor	Si refieren que mascota duerme con menor	Cualitativa	Nominal	Si No
Hacinamiento	Si en vivienda conviven más de 3 personas por cada habitación	Cualitativa	Nominal	Si No
Materiales paredes	Material predominante de construcción de paredes	Cualitativa	Nominal	Ladrillo o bloque revocado Bloque a la vista Otros
Material pisos	Material predominante de construcción de pisos	Cualitativa	Nominal	Baldosas Cemento Otros
Material techo	Material predominante de construcción de techo	Cualitativa	Nominal	Eternit Placa Otros
Ubicación de cocina	Ubicación de cocina en vivienda	Cualitativa	Nominal	Interior con paredes Interior sin paredes Otra
Combustible cocina	Combustible utilizado para cocinar	Cualitativa	Nominal	Gas natural Otro
Negocio en vivienda	Presencia de negocio de actividad económica en vivienda	Cualitativa	Nominal	No Tienda Salón de belleza Otro
Localización cercana	Si la vivienda se encuentra localizada en cercanía de estos contaminantes	Cualitativa	Nominal	Alto flujo vehicular Construcciones Talleres mecánica Otras
Modificaciones vivienda	Si se realizaron modificaciones a vivienda en últimos 12 meses	Cualitativa	Nominal	Ninguna Baño Habitación niño Cocina Otra
Aerosoles	Su refieren utilización frecuente de aerosoles	Cualitativa	Nominal	No Insecticidas

				Ambientador Otros
Ventanas	Si el dormitorio del menor tiene ventana y su ubicación hacia el exterior	Cualitativa	Nominal	No Hacia calle Hacia patio Otra
Frecuencia aseo dormitorio	Frecuencia con que se realiza limpieza al dormitorio	Cualitativa	Nominal	Diario 2veces por semana 1 vez por semana Nunca
Frecuencia aseo vivienda	Frecuencia con que se realiza limpieza a la vivienda	Cualitativa	Nominal	Diario 2veces por semana 1 vez por semana Nunca
Secado de ropa	Si con frecuencia se realiza secado de ropa en dormitorio de menor	Cualitativa	Nominal	Si No
Parche de hongos	Si en observación se observaron parches o franjas sugestivas de presencia de hongos	Cualitativa	Nominal	Techo dormitorio Paredes dormitorio Techo sala Paredes de sala

5. RESULTADOS

El censo obtenido (JAC) brindaba un numero total de menores de 7 años de 384 menores, de se excluyeron 24 (6.25%) por no residir en la zona en estudio por más de un año (excepto los menores excepto edad < 12 meses), 21 (5.46%) por no lograr contacto y 13 (3.38%) por que responsables se negaron a participar en el estudio; así la muestra está constituida por un total de 326 menores (Tres Ave Marías= 102 y Urbanización el Parque= 224); 73 (22.39%) menores presentaron síntomas respiratorios indicativos de asma bronquial, en Urbanización el Parque un total de 53 (23.6%) y el Tres Ave Marías 20 (19.6%) (p=0.41).

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población en estudio.

Probabilidad asma / Variable	Menor 50% n (%)	Mayor 50% n (%)	Análisis
Sexo			
Masculino	164 (64.8%)	44 (60.2%)	p= 0.47
Femenino	89 (35.1%)	29 (39.8%)	
Edad			
< 1 año	9 (3.5%)	19 (26%)	p=0.003
1 – 3 años	137 (54.2%)	23 (29.8%)	
4 – 6 años	107 (42.3%)	31(44.2%)	
	Media= 3.42 ± 1.3 años	Media= 2.83 ± 1.8 años	
Lugar de nacimiento			
Barranquilla	189 (74.7%)	58 (79.4%)	p= 0.40
Soledad	27 (10.6%)	8 (10.9%)	
Otros	37 (14.7%)	7 (9.7%)	
Régimen salud			
Subsidiado	168 (66.4%)	51 (69.8%)	p= 0.57
Contributivo	82 (32.5%)	21 (28.8%)	
Otro	3 (1.1%)	1 (1.4%)	

Fuente: Encuesta

Tanto en los menores con síntomas indicativos de asma como en aquellos no indicativos, el sexo de mayor prevalencia fue el masculino con un 60.2% frente al 64.8%; la edad media fue de 2.83 ± 1.8 años en los indicativos de asma contra 3.42 ± 1.3 años; Barranquilla fue el lugar de nacimiento de mayor frecuencia

referido, así como el régimen subsidiado de salud fue régimen de salud en que mas se encuentran afilados los menores (tabla 2).

Tabla 3. Antecedentes patológicos, familiares y estado nutricional.

Probabilidad asma / Variable	Menor 50% n (%)	Mayor 50% n (%)	Análisis
Antecedentes patológicos del niño			
Prematurez	22 (8.7%)	8 (10.9%)	OR= 1.29 IC= 0.54-3.03 p=0.55
Rinitis alérgica	6 (2.3%)	5 (6.8%)	OR= 3.02 IC= 0.89-10.2 p= 0.06
SBO	21 (8.3%)	11 (15%)	OR= 1.96 IC= 0.89-4.28 p=0.08
Asma	6 (2.3%)	11 (15%)	OR= 7.3 IC= 2.59-20.5 p=<0.0001
Neumonía	6 (2.3%)	7 (9.5%)	OR= 4.36 IC= 1.41-13.4 p=0.005
TBC	0 (0%)	0 (0%)	p= 1.0
Dermatitis atópica	9 (3.5%)	6 (8.2%)	OR= 2.42 IC= 0.83-7.06 p=0.09
Ninguno	192 (75.9%)	31 (42.4%)	OR= 0.23 IC= 0.13-0.40 p=<0.0001
Antecedentes familiares			
Asma	26 (10.3%)	11 (15%)	OR= 1.54 IC= 0.72-3.30 p=0.25
Rinitis alérgica	10 (3.9%)	10 (13.7%)	OR= 3.85 IC= 1.53-9.67 p= 0.002
EPC	4 (1.6%)	3 (4.1%)	OR= 2.66 IC= 0.58-12.2 p=0.18
Bronquitis	18 (7.1%)	11 (15%)	OR= 2.31 IC= 1.04-5.15 p=0.03
Neumonía	9 (3.5%)	8 (11%)	OR= 3.33 IC= 1.23-8.98 p=0.01
TBC	0 (0%)	2 (2.7%)	OR= 1.28 IC= 0.89-3.20 p= 0.08
Dermatitis atópica	5 (1.9%)	13 (17.8 %)	OR= 10.7 IC= 3.68-31.3 p=0.0001
Ninguno	215 (84.9%)	47 (64.3%)	OR= 0.31 IC= 0.17-0.57 p=0.0001
Estado nutricional			
Obesidad	10 (3.9%)	4 (5.4%)	OR= 1.40 IC= 0.42-4.63 p=0.57
Sobrepeso	34 (13.5%)	14 (19.1%)	OR= 1.52 IC= 0.77-3.03 p=0.22
Adecuado	195 (77.1%)	46 (63%)	OR= 0.50 IC= 0.28-0.88 p= 0.01
Riesgo de desnutrición	11 (4.4%)	7 (9.8%)	OR= 2.33 IC= 0.87-6.25 p=0.08
Desnutrición	3 (1.1%)	2 (2.7%)	OR= 2.34 IC= 0.38-14.3 p=0.34

Fuente: Encuesta

El comportamiento de los antecedentes patológicos, mostro que el de mayor frecuencia referido en los menores con síntomas indicativos de asma fue el asma y el síndrome broncoobstructivo (SBO) con el 15%, en aquellos con síntomas sin estos síntomas la prematurez fue e antecedente de mayor importancia con el 8.7%; para los antecedentes familiares la dermatitis atópica se describió en el

17.8% de aquellos indicativos de asma, mientras que el asma fue el de mayor frecuencia en los no indicativos. En cuanto al estado nutricional el 63% de los menores indicativos de asma no presentaban alteración nutricional frente al 77.1% en los no indicativos de asma (tabla 3).

Tabla 4. Exposición a tabaco y animales en el domicilio.

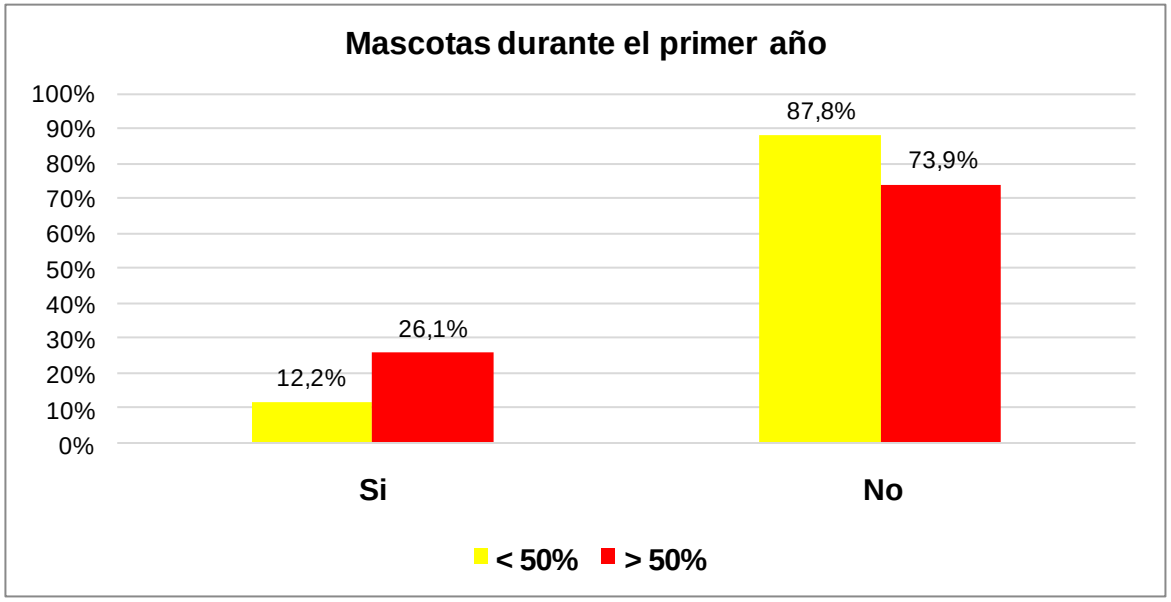
Probabilidad asma / Variable	Menor 50% n (%)	Mayor 50% n (%)	Análisis
Exposición humo de tabaco			
Si	25 (9.8%)	13 (17.8%)	OR= 1.97 IC= 0.95 - 4.09 p=0.06
No	228 (90.2%)	60 (82.2%)	
Mascota durante el primer año			
Si	31 (12.2%)	19 (26.1%)	OR= 2.51 IC= 1.32 - 4.79 p=0.004
No	222 (87.8%)	54 (73.9%)	
Mascota actual			
Si	49 (19.4%)	24 (32.9%)	
No	204 (80.6%)	49 (67.1%)	OR= 2.03 IC= 1.14 - 3.63 p=0.01
Tipo de mascota			
Perro	36 (14.2%)	20 (27.3%)	OR= 2.27 IC= 1.21-4.24 p=0.008
Gato	8 (3.1%)	8 (10.9%)	OR= 3.76 IC= 1.36-10.4 p=0.006
Aves	10 (2.7%)	4 (5.4%)	OR= 1.40 IC= 0.42-4.63 p= 0.57
Otros	3 (1.5%)	1(1.3%)	OR= 1.15 IC= 0.11-11.2 p=0.89
Mascota ingresa dormitorio			
Si	33 (67.3%)	20 (83.3%)	OR= 2.42 IC= 0.70 – 8.28 p=0.15
No	16 (32.7%)	4 (16.7%)	
Mascota duerme con el menor			
Si	2 (4%)	4 (16.6%)	OR= 4.70 IC= 0.79 – 27.7 p=0.06
No	47(96%)	20 (83.4%)	

Fuente: Encuesta

La exposición a tabaco en el hogar se observó en el 17.8% de los indicativos de asma frente al 9.8% en los no indicativos. La exposición a mascotas durante el primer año de vida fue referida en el 26.1% de los indicativos frente al 12.2% de aquellos sin sintomatología indicativa, así mismo se observó mayor frecuencia en

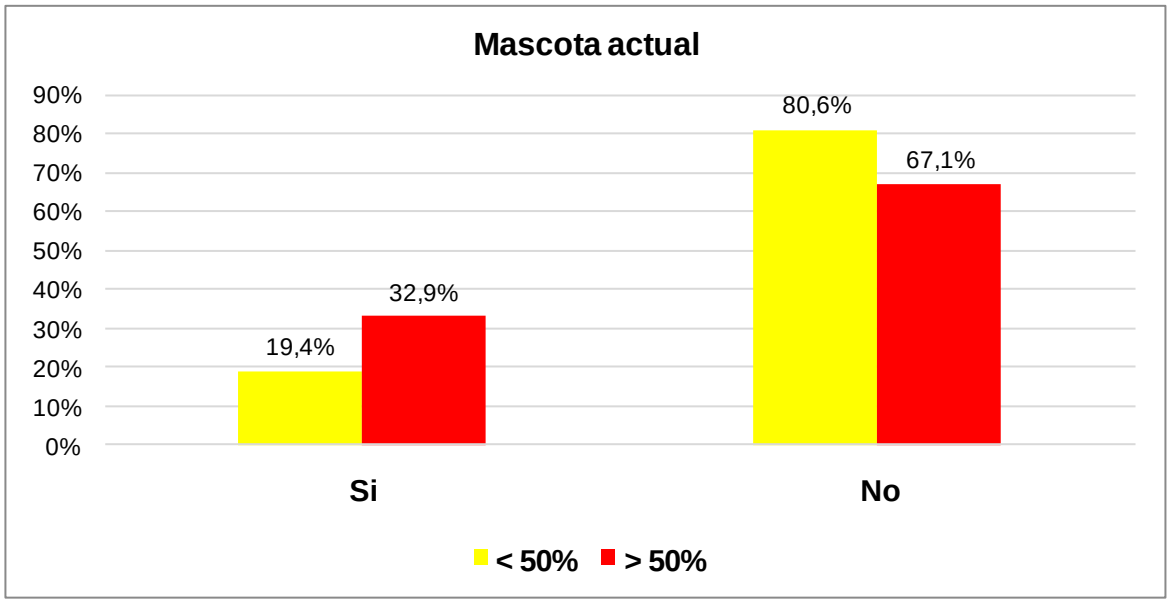
los indicativos de asma para la tenencia actual de mascota con un 19.4% frente al 32.9%, siendo los perros la mascota referida con mayor frecuencia (tabla 4).

Figura 1. Mascotas durante el primer año.



Fuente: Tabla 4.

Figura 2. Mascotas durante el primer año.



Fuente: Tabla 4.

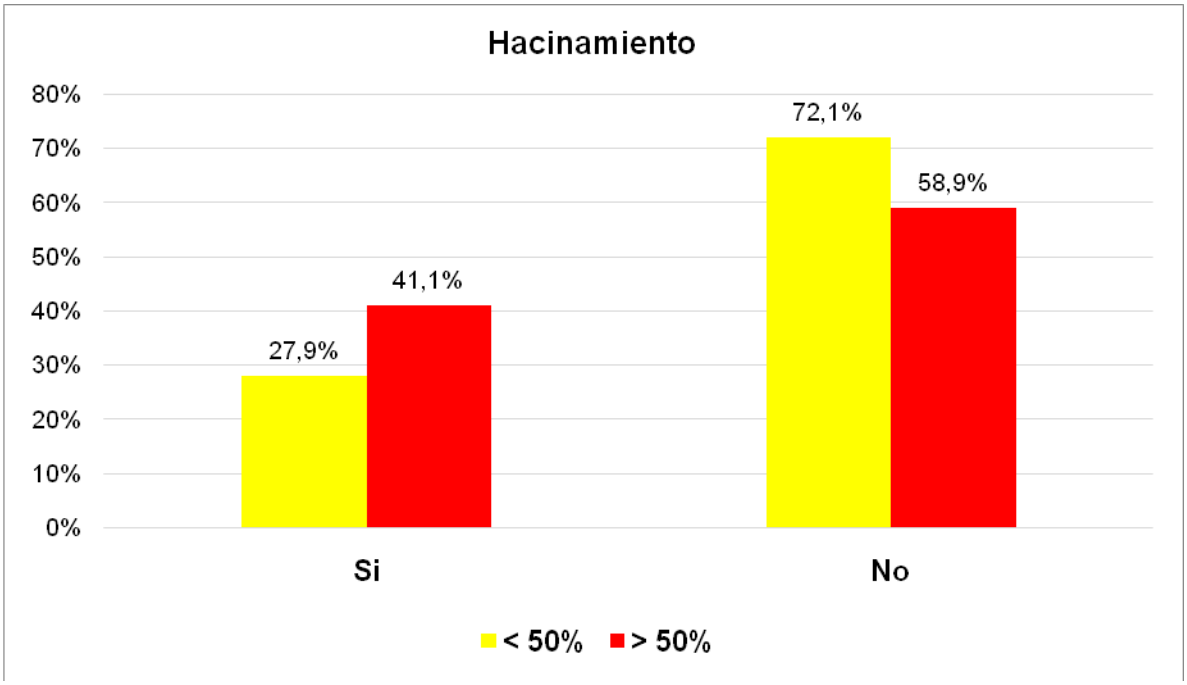
Tabla 5. Características vivienda.

Probabilidad asma / Variable	Menor 50% n (%)	Mayor 50% n (%)	Análisis
Hacinamiento			
Si	56 (27.9%)	30 (41.1%)	
No	197 (72.1%)	43 (58.9%)	OR= 2.45 IC= 1.41 - 4.26 p=0.001
Material Paredes			
Ladrillo o bloque revocado	246 (97.2%)	68 (93.1%)	
Bloque a la vista	6 (2.4%)	5 (6.9%)	OR= 0.38 IC= 0.11 – 1.25 p=0.10
Otros	1 (0.4%)	0 (0%)	
Material pisos			
Baldosas	240 (94.8%)	68 (93.1%)	OR= 0.73 IC= 0.25-2.13 p=0.57
Cemento	12 (4.8%)	5 (6.9%)	
Otros	1 (0.4%)	0 (0%)	
Material techo			
Eternit	204 (80.6%)	52 (71.2%)	
Placa	36 (14.2%)	10 (13.6%)	
Otros	13 (5.2%)	11 (15.2%)	OR= 3.27 IC= 1.39 – 7.66 p=0.004
Ubicación cocina			
Interior con paredes	182 (71.9%)	60 (82.2%)	OR= 1.80 IC= 0.93-3.48 p=0.07
Interior sin paredes	64 (25.2%)	9 (12.3%)	
Otra	7 (2.9%)	4 (5.5%)	
Combustible cocina			
Gas natural	253 (100%)	73 (100%)	
Otro	0 (0%)	0 (0%)	p=1.0
Negocio en vivienda			
No	240 (94.8%)	65 (89%)	OR= 0.44 IC= 0.17 – 1.10 p=0.07
Tienda	4 (1.6%)	3 (4.1%)	
Salón de belleza	3 (1.2%)	3 (4.1%)	
Otro	6 (2.4%)	2 (2.8%)	
Localización cercana			
Alto flujo vehicular	21 (8.3%)	15 (20.5%)	OR= 2.98 IC= 1.44 – 6.13 p=0.002
Construcciones	14 (5.5%)	7 (9.5%)	OR= 1.81 IC= 0.70 – 4.66 p=0.21
Talleres mecánica	6 (2.3%)	3 (4.1%)	OR= 1.76 IC= 0.43 – 7.23 p=0.42
Otras	12 (4.7%)	2 (2.8%)	

Fuente: Encuesta

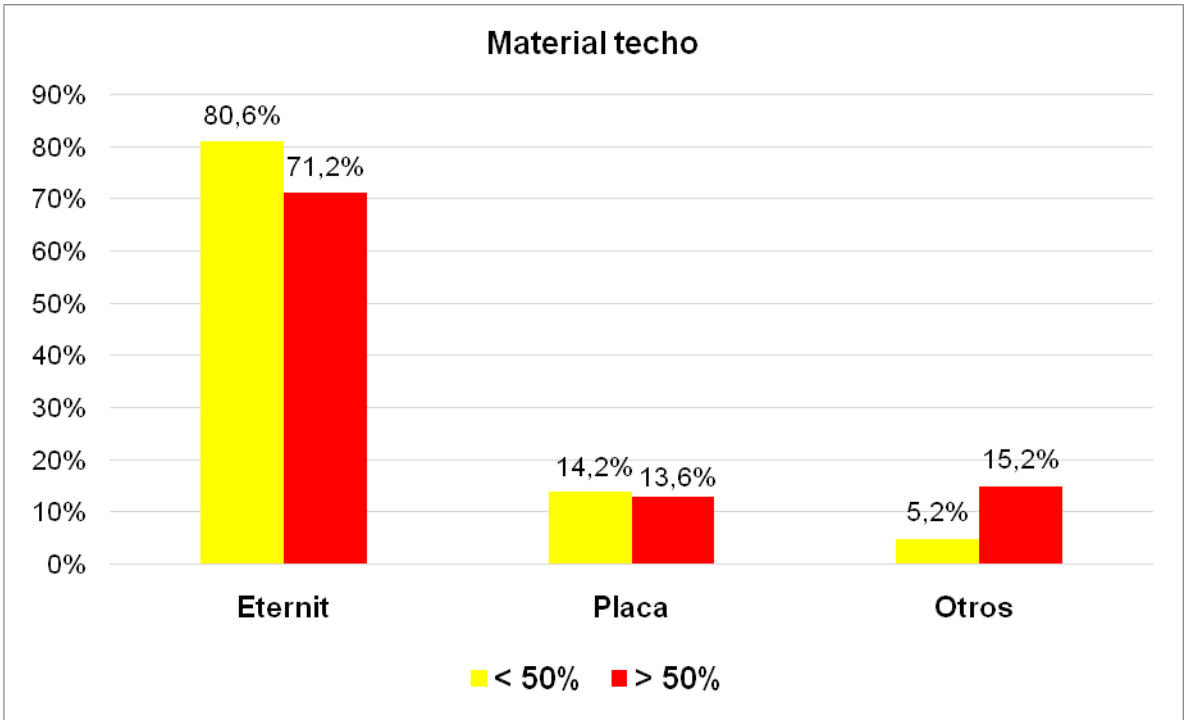
El hacinamiento (más de 3 personas en una misma habitación) se observó en el 41.1% de los menores con sintomatología indicativa de asma frente al 27.9% de los no indicativos. Los materiales de construcción de las viviendas en general son similares, donde el bloque o ladrillo revocado es el de mayor frecuencia en las paredes, los pisos en su mayoría tiene baldosas y el techo es de eternit. La ubicación de la cocina se observó mayormente en los dos grupos ubicada en el interior con paredes y en el 100% manifestaban cocina con gas natural. La localización cercana a alto flujo vehicular se describió en el 20.5% de los que muestra síntomas indicativos de asma frente al 8.3% de aquellos sin síntomas (tabla 5).

Figura 3. Hacinamiento.



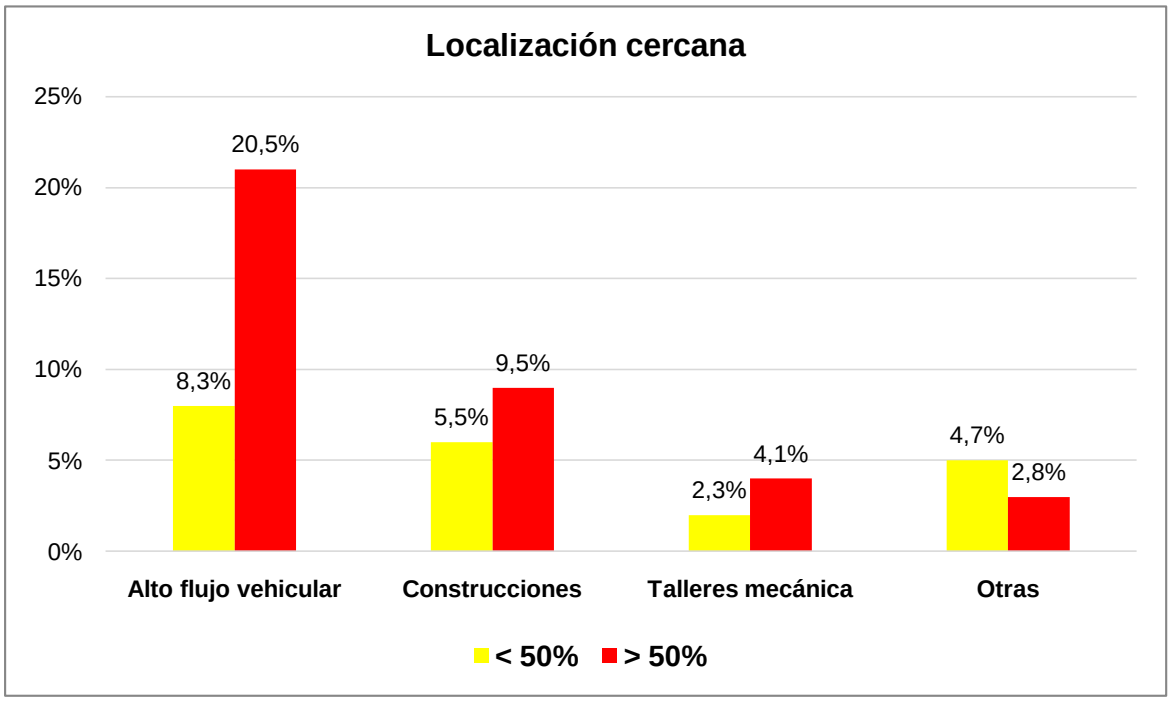
Fuente: Tabla 5.

Figura 4. Material techos.



Fuente: Tabla 5.

Figura 5. Localización cercana.



Fuente: Tabla 5.

Tabla 6. Modificaciones vivienda y uso de aerosoles en ella.

Probabilidad asma / Variable	Menor 50% n (%)	Mayor 50% n (%)	Análisis
Modificaciones vivienda			
Ninguna	223 (88.1%)	63 (86.3%)	
Baño	18 (7.1%)	4 (5.4%)	OR= 0.84 IC= 0.39 – 1.82 p=0.67
Habitación niño	9 (3.5%)	3 (4.1%)	
Cocina	14 (5.5%)	7 (9.5%)	
Otra	10 (3.9%)	3 (4.1%)	
Aerosoles			
No	230 (90.9%)	61 (83.5%)	OR= 1.96 IC= 0.92-4.17 p=0.07
Insecticidas	20 (7.9%)	11 (15%)	
Ambientador	12 (4.7%)	5 (6.8%)	
Otros	5 (1.9%)	2 (2.7%)	

Fuente: Encuesta

Las modificaciones en el último año a la vivienda fueron referidas en el 13.7% de los indicativos de asma frente al 11.9% n lo no indicativos; de la misma manera la utilización de aerosoles al interior de la vivienda fue reportada por el 16.5% de los que indicativos de asma frente al 9.1% de los no indicativos (tabla 6).

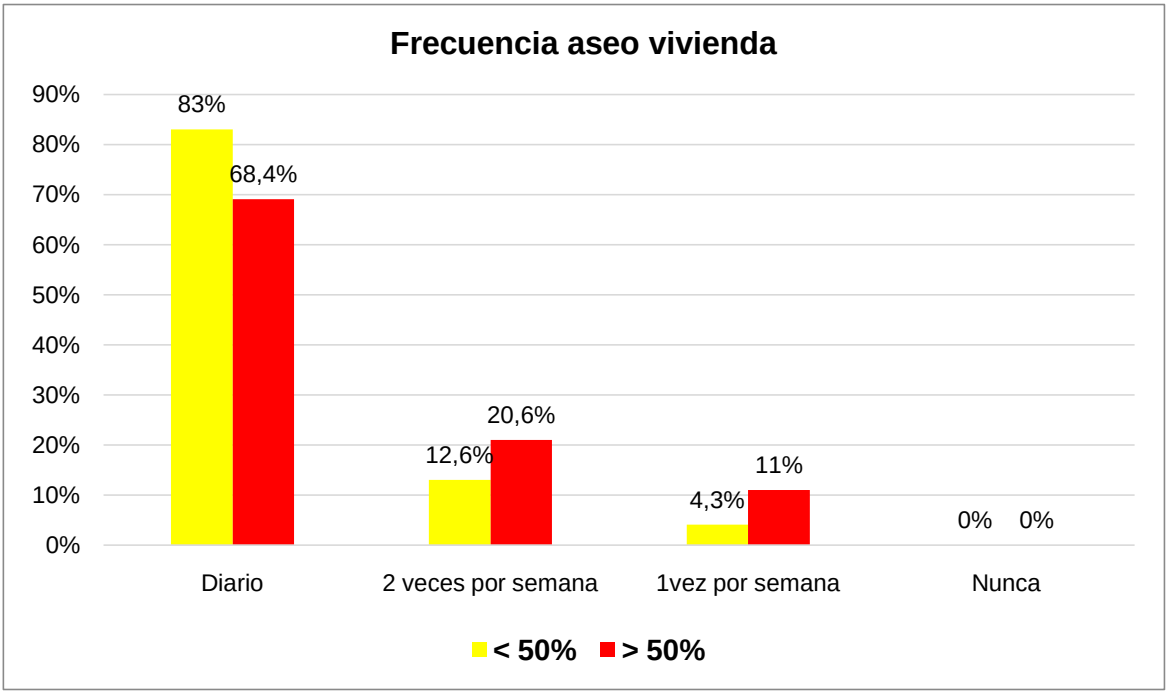
El 85% de las habitaciones de los menores con síntomas indicativos de asma presentan ventanas al exterior frente al 88.2% de las habitaciones de los menores sin sintomatología indicativa. No se mostraron diferencias en cuanto a la frecuencia del aseo del dormitorio mas si para la frecuencia de aseo de la vivienda, demostrándose asociación con síntomas indicativos de asma en aquellas en que no se realiza diariamente el aseo, de la misma manera en aquellas en que se realiza frecuentemente secado de ropa en la habitación del menor. En cuanto a la observación de parches o franjas de hongos en la vivienda se evidenció asociación con síntomas indicativos de asma con aquellas con parches en la sala (tabla 7).

Tabla 7. Características dormitorio y de limpieza en hogar.

Probabilidad asma / Variable	Menor 50% n (%)	Mayor 50% n (%)	Análisis
Ventanas			
No	30 (11.8%)	11 (15%)	
Hacia calle	141 (55.7%)	35 (47.9%)	OR= 0.75 IC= 0.35 – 1.59 p=0.46
Hacia patio	70 (27.6%)	19 (26.1%)	
Otra	12 (4.9%)	8 (11%)	
Frecuencia aseo vivienda			
Diario	210 (83%)	50 (68.4%)	
2 veces por semana	32 (12.6%)	15 (20.6%)	OR= 0.44 IC= 0.24-0.80 p=0.006
1 vez por semana	11 (4.3%)	8 (11%)	
Nunca	0 (0%)	0 (0%)	
Frecuencia aseo dormitorio			
Diario	204 (80.6%)	53 (72.6%)	
2 veces por semana	35 (13.9%)	15 (20.6%)	OR= 0.63 IC= 0.34-1.16 p=0.13
1 vez por semana	14 (5.4%)	5 (6.8%)	
Nunca	0 (0%)	0 (0%)	
Secado de ropa dormitorio			
Si	15 (6%)	13 (17.9%)	
No	238 (94%)	60 (82.1%)	OR= 3.43 IC= 1.55 – 7.61 p=0.001
Parches de hongos			
Techo dormitorio	5 (1.9%)	3 (4.1%)	OR= 2.12 IC= 0.49-9.11 p=0.29
Paredes dormitorio	5 (1.9%)	2 (2.7%)	OR= 1.39 IC= 0.26-7.35 p=0.69
Techo sala	8 (3.1%)	5 (6.8%)	OR= 2.25 IC= 0.71-6.77 p= 0.15
Paredes sala	5 (1.9%)	5 (6.8%)	OR= 3.64 IC= 1.02-12.9 p= 0.03

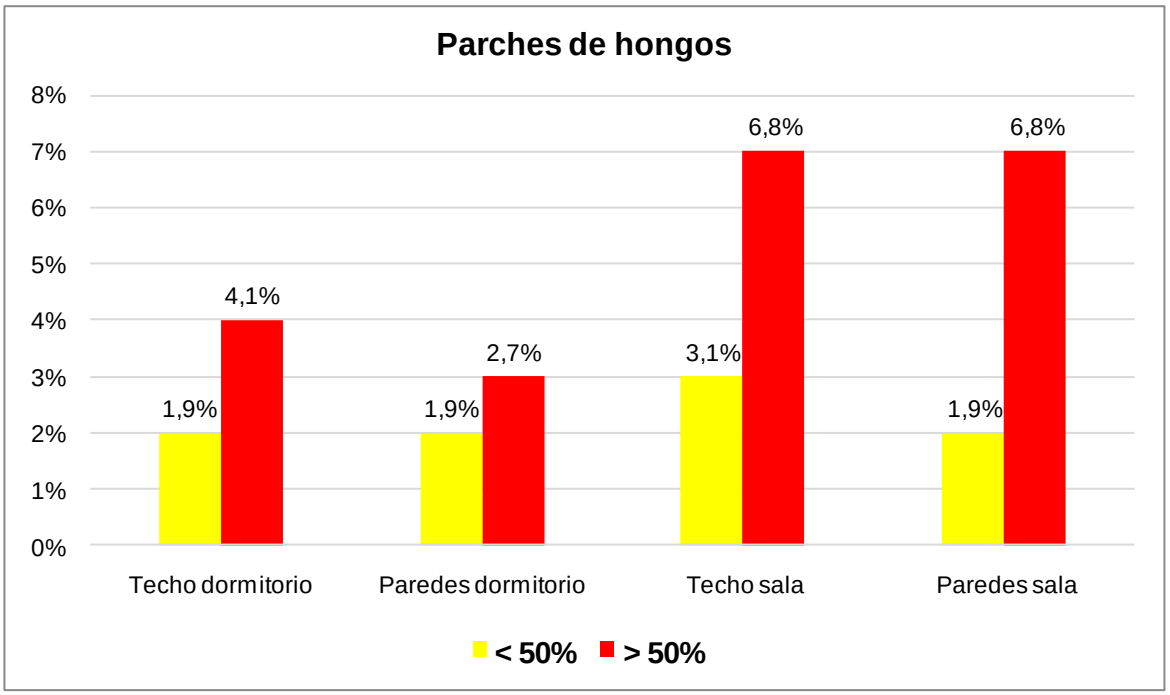
Fuente: Encuesta

Figura 6. Frecuencia aseo de vivienda.



Fuente: Tabla 7.

Figura 7. Parches de hongos.



Fuente: Tabla 7.

6. DISCUSION

El asma es esencialmente una enfermedad del desarrollo, en la cual el desarrollo normal de los sistemas respiratorio e inmunitario es alterado por los impactos de exposiciones ambientales actuando sobre predisposiciones genéticas subyacentes. Esta investigación planteo como objetivo determinar la asociación entre los síntomas indicativos de asma en niños menores de 7 años y la exposición a agentes contaminantes intradomiciliarios, Barranquilla, periodo febrero – mayo 2019, aplicando cuestionario de integrado del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) y el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) y encuesta prediseñada y validada en estudios previos sobre contaminación biológica intradomiciliaria (7). La prevalencia de síntomas indicativos de asma bronquial fue del 22.39%, sin evidenciarse diferencias entre los barrios en estudio, similar a la prevalencia descrita en Bogotá en 2012 – 2013 (21.4%), sin embargo, superior a la reportada en Bucaramanga (7.66%).

La caracterización sociodemográfica evidenció mayor prevalencia en el sexo masculino sin mostrarse asociación significativa para la presencia de síntomas indicativos de asma, para la edad se observó una media de 3.42 ± 1.3 años en aquellos sin síntomas de asma frente a 2.83 ± 1.8 evidenciándose significativamente (p= 0.003) menor edad en aquellos con síntomas indicativos de asma; los estudios de Herrera (7) en Bucaramanga y Sarmiento en Bogotá (40) no mostraron diferencias significativas; Marco en Uruguay (42) muestra asociación significativa en menores de 12 meses. Por otra parte, no se menciona asociación significativa para el lugar de nacimiento y el régimen de salud.

Los antecedentes patológicos evidenciaron asociación significativa con el antecedente de asma (p=>0.0001) y neumonía (p=0.005), comportamiento similar al reportado por Herrera (7); debe mencionarse que, aunque la prevalencia de los antecedentes de rinitis alérgica, síndrome bronco-obstructivo y dermatitis atópica

fueron mayores en los pacientes con síntomas indicativos de asma las diferencias no mostraron asociación, sin embargo, si se observa una tendencia estadística. Para los antecedentes familiares se evidenció asociación significativa con la rinitis alérgica (p=0.002), bronquitis (p= 0.03), neumonía (p=0.01), dermatitis atópica (p=0.0001), Herrera en Bucaramanga (7) no mostro asociación significativa con estos antecedentes, solo mostrando asociación con el antecedente familiar de asma (p= 0.003).

Para el estado nutricional se evidencia que aquellos con estado nutricional adecuado se observaron como factor protector (p=0.01), no se mostraron diferencias individualizadas para cada alteración del estado nutricional; Marco (42) y Navarrete (44) reportan asociación entre el riesgo de desnutrición y la desnutrición con aparición y exacerbación de asma en niños.

En cuanto a la exposición al tabaco este parámetro ha sido controvertido, sin embargo, en esta serie la prevalencia de tabaquismo pasivo en el hogar fue del 17.8% en aquellos con síntomas indicativos de asma frente al 9.8% en aquellos sin síntomas de asma (p= 0.06), debe mencionarse la afirmación surgida de la Iniciativa global para el asma (GINA 2006) *"La medida más importante para controlar los contaminantes intradomiciliarios del aire es evitar el tabaquismo pasivo y activo. El tabaquismo pasivo o indirecto aumenta la frecuencia y la severidad de síntomas en niños con asma* (9).

La exposición a mascotas durante el primer año (p= 0.004) y el tener mascota en la actualidad (p= 0.01) mostraron asociación con asma bronquial; Herrera (7) no demuestra asociación con las mascotas (p=0.11). El Hacinamiento se asoció significativamente con la aparición de síntomas de asma (p=0.001), comportamiento similar al descrito por Rodríguez en 2010 (6).

Los materiales de la vivienda (paredes, cocina y pisos) no mostraron asociación significativa en esta serie, también comparable con lo descrito por Herrera y cols (7), sin embargo, es importante mencionar que en las dos localidades en que se realizó esta investigación son similares en cuanto a nivel socioeconómico y los materiales de las viviendas son similares y estos en su gran mayoría han sido con poca asociación a alérgenos (7,8,27,42). Se debe mencionar que no se demostró asociación con la presencia de negocios en la vivienda, y para la ubicación se evidenció asociación con la ubicación cercana a un alto flujo vehicular (p= 0.002), Barría en Chile describe asociación similar (p=0.004) (8). Las modificaciones en vivienda en los últimos 12 meses no evidenciaron asociación con síntomas indicativos de asma (p=0.67) independientemente del lugar de la casa donde estas fueron realizadas; la utilización de aerosoles en la vivienda mostró mayor frecuencia de utilización en aquellos con síntomas de asma, sin embargo, no se muestra asociación significativa (p=0.07) aunque si una tendencia hacia ser un factor asociado, tal como lo describe Marco en Uruguay (42).

Por último, las características del dormitorio y de limpieza de la vivienda, no se evidenciaron diferencias sobre las ventanas y ubicación de estas en el dormitorio del menor (p=0.46); para la frecuencia de aseo, el realizar aseo diario a la vivienda se evidenció como factor protector para asma (p=0.006), este comportamiento no se demostró para el aseo diario del dormitorio, de la misma manera el secado de ropa en habitación se comporta como factor asociado (p=0.001), similar a lo descrito por Herrera (7); la observación de parches o franjas de hongos no mostró mayor significancia en el dormitorio, si en las paredes de la sala (p=0.03); la asociación con entre la exacerbación de síntomas de asma y la exposición a hongos intradomiciliarios ha sido descrita tanto por Herrera (7), Marco (42) entre otros (15,23,44).

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se concluye con esta serie, que son múltiples los factores que se pueden asociar con síntomas indicativos de asma, donde la contaminación intradomiciliaria es un factor que impacta directamente sobre la aparición de asma y exacerbación de crisis; así los factores contaminantes intradomiciliarios que evidenciaron mayor asociación fueron el hacinamiento, parches o franjas de hongos en las paredes de la vivienda, el no aseo diario de la vivienda, el secado de ropa en la habitación del menor y la ubicación cercana a un alto flujo vehicular y la presencia de mascotas. Otros factores que no mostraron mayor asociación pero que deben ser tenidos en cuenta es la ubicación interna de la cocina con paredes, la presencia de negocios en la vivienda, la exposición a tabaco intradomiciliario y a aerosoles.

Por otra parte, se debe mencionar que sumado a contaminantes intradomiciliarios, el asma está supeditada a predisposición genética, más la presencia de factores de riesgo tanto sociodemográficos como antecedentes patológicos y familiares y no menor la exposición a contaminantes ambientales extradomiciliarios lo que conlleva a un mayor riesgo de desarrollo y exacerbación de la enfermedad.

Se recomienda la ampliación de esta investigación, con la posibilidad de toma de muestras biológicas intradomiciliarias y de medición de contaminantes ambientales.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Marfortt DA, Josviack D, Lozano A, Cuestas E, Agüero L4, Castro-Rodriguez JA. Differences between preschoolers with asthma and allergies in urban and rural environments. J Asthma. 2017;12(4):1-7.

2. Gavidia T, Pronczuk J, Sly P. Impactos ambientales sobre la salud respiratoria de los niños. Carga global de las enfermedades respiratorias pediátricas ligada al ambiente. Rev Chil Enf Respir. 2009;25:99-108.

3. Sun Y, Zhang Y, Sundell J, Fan Z, Bao l. Dampness in dorm rooms and its associations with allergy and airways infections among college students in China: A cross-sectional study. Indoor Air. 2009;19:348-56.

4. Hernández A, Grineski S. Exploring the efficacy of an environmental health intervention in Ciudad Juárez, México. Fam Community Health. 2010;33:343-53.

5. Gern JE. The Urban Environment and Childhood Asthma Study. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:545-49.

6. Rodríguez L, Herrera A, Castro H, Niederbacher J, Vera L. Incidencia de síntomas respiratorios y su asociación con contaminación atmosférica en preescolares: un análisis multinivel. Cad Saude Pública. 2010;26:1411-8.

7. Herrera A, Rodríguez L, Niederbacher J. Contaminación biológica intradomiciliaria y su relación con síntomas respiratorios indicativos de asma bronquial en preescolares de Bucaramanga, Colombia. Biomédica 2011;31:357-71

8. Barria R, Calvo M, Pino P. Contaminación intradomiciliaria por material particulado fino (MP2,5) en hogares de recién nacidos. Rev Chil Pediatr. 2016;87(5):343-35

9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available in: www.ginasthma.org

10. Guía de bolsillo para profesionales de la Salud Actualización de 2016. Global Initiative for Asthma. 2016.

11. Castro-Rodriguez JA, Brockmann PE, Marcus CL. Relation between asthma and sleep disordered breathing in children: is the association causal? Paediatr Respir Rev. 2017; 22: 72-75.
12. National Health Interview Survey, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville; 2015. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm
13. Plaza AM, Ibáñez MD, Sánchez-Solís M, Bosque-García M, Cabero MJ, Corzo JL et al. Consenso para el abordaje del asma grave pediátrica en la práctica clínica habitual. An Pediatr (Barc). 2016;84(2):67-130. DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.08.015
14. Pedraza AM, Stand I, Castaño S, Ruiz JP. Asma infantil. PRECOP SCP. 2011: 10(2).36-48.
15. Arias-López JC, Ortíz-Vidal MA, Restrepo JC. Asma en población pediátrica: Factores de riesgo y diagnóstico. Una revisión actual. Salutem Scientia Spiritus 2018; 4(1):35-40.
16. Llanos Y, Huerta J. Actualización en el tratamiento del asma en pediatría. Alergia, Asma e Inmunologia Pediátricas. 2018;1(27):10-17
17. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017; 17(1): 55-59.
18. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: an overview of data from the past 5 years hall. Clin Ther. 2017;39 (5): 917-929.
19. Anderson H, Ruggles R, Pandey K, Kapetanakis V, et al. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Occup Environ Med 2010;67:293-300.
20. Larsen ST, Matsubara S, McConville G, Poulsen S, Gelfand E. Ozone increases airway hyperreactivity and mucus hyperproduction in mice previously exposed to allergen. J Toxicol Environ Health A 2010;73:738-747.

21. Rodríguez L, Rey J, Herrera, AB et al. Prevalencia de síntomas respiratorios indicativos de asma y asociación con contaminación atmosférica en preescolares de Bucaramanga, Colombia. Biomédica. 2010;30:15–22.
22. Sanchez J. Physicochemical characteristics of gaseous and particulate air pollutants. Their impact on asthma. Iatreia 2012;25:369-379.
23. Caraballo L, Puerta L, Martinez B, Moreno L. Identification of allergens from the mite Blomia tropicalis. Clin Exp Allergy 1994;24:1056-1060.
24. Puerta L, Fernandez-Caldas E, Mercado D, Lockey RF, Caraballo LR. Sequential determinations of Blomia tropicalis allergens in mattress and floor dust samples in a tropical city. J Allergy Clin Immunol 1996;97:689-691.
25. Fernandez-Caldas E, Puerta L, Mercado D, Lockey RF, Caraballo LR. Mite fauna, Der p I, Der f I and Blomia tropicalis allergen levels in a tropical environment. Clin Exp Allergy 1993;23:292-297.
26. Fernandez-Caldas E, Puerta L, Caraballo L, Mercado D, Lockey RF. Sequential determinations of Dermatophagoides spp. allergens in a tropical city. J Investig Allergol Clin Immunol 1996;6:98-102.
27. Heinrich J, Wichmann HE. Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:341-348.
28. 10. Trenga CA, Sullivan JH, Schildcrout JS, Shepherd KP, et al. Effect of particulate air pollution on lung function in adult and pediatric subjects in a Seattle panel study. Chest 2006;129:1614-1622.
29. Anderson H, Ruggles R, Pandey K, Kapetanakis V, et al. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Occup Environ Med 2010;67:293-300.
30. Sánchez J, Urrego J, Zakzuk J, Bornacelly A, et al. Niveles de contaminantes en el aire de Cartagena, Colombia. Revista Salud UIS 2013;45:35-4
31. Sánchez J, Caraballo L. Repercusión de la contaminación del aire en la aparición de asma. Revista Alegia México 2015;62:287-301.

32. Poynter ME, Persinger RL, Irvin CG, Butnor KJ, et al. Nitrogen dioxide enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in the mouse. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006;290:144-152.
33. Babin SM, Burkom HS, Holtry RS, Tabernero NR, et al. Pediatric patient asthma-related emergency department visits and admissions in Washington, DC, from 2001-2004, and associations with air quality, socio-economic status and age group. Environ Health 2007;6:9.
34. Villeneuve PJ, Chen L, Rowe BH, Coates F. Outdoor air pollution and emergency department visits for asthma among children and adults: a case-crossover study in northern Alberta, Canada. Environ Health 2007;6:40.
35. Tecer LH, Alagha O, Karaca F, Tuncel G, Eldes N. Particulate matter (PM(2.5), PM(10-2.5), and PM(10)) and children's hospital admissions for asthma and respiratory diseases: a bidirectional case-crossover study. J Toxicol Environ Health A 2008;71:512-520.
36. Khalequzzaman M, Kamijima M, Sakai K, Chowdhury NA, et al. Indoor air pollution and its impact on children under five years old in Bangladesh. Indoor Air 2007;17:297-304.
37. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. Eur Respir J 2007;29:879-888.
38. Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:61-66.
39. Pinkerton KE, Joad JP. Influence of air pollution on respiratory health during perinatal development. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006;33:269-272.
40. Sarmiento R. Prevalence of respiratory symptoms associated with outdoor and indoor air pollution in Bogota 2012;1-12 doi:10.2495/SAFE130641
41. Rodriguez N, Martinez V, Sarmiento R, Medina K, Hernandez L. Factores de riesgo para enfermedad respiratoria en población de 5 a 14 años de una Localidad de Bogotá, 2012-2013. Rev. salud pública. 2013;15 (3): 408-420

42. Marco L. Ambiente y Asma, ¿Qué hay más allá de la Alergia?. Universidad Nacional de lña Plata, 2014. 1-215

43. OMS. Enfermedades respiratorias crónicas.10 datos sobre asma de la Organizacion Mundial de la Salud. Disponible en: http://www.who.int/es/news-room/facts-in-pictures/detail/10-datos-sobre-elasma

44. Navarrete-Rodríguez E, Sienra-Monge JJL. Asma en pediatría. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 2016; 59(4):5-15.

45. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. PLoS ONE. 2017;12(10):e0186657. DOI: 10.1371/journal.pone.0186657

46. Feleszko W, Ruszczyński M, Jaworska J, Strzelak A, Zalewski BM, Kulus M. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic review and metaanalysis. Arch Dis Child. 2014; 99(11):985-92. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305444

47. Johnston CF, Broom M, Shadbolt B, Todd DA. Smoking in the family is most predictive of the development of childhood asthma in preterm babies <30 weeks gestation: Results of the Respiratory Outcomes Study 2 (REPOS2). J Asthma. 2018; 55(7):705-711. DOI: 10.1080/02770903.2017.1366508

48. Voge GA, Carey WA, Ryu E, King KS, Wi CI, Juhn YJ. What accounts for the association between late preterm births and risk of asthma? Allergy Asthma Proc. 2017; 38(2):152-6. DOI: 10.2500/ aap.2017.38.4021

49. Haataja P, Korhonen P, Ojala R, Hirvonen M, Paassilta M, Gissler M, Luukkaala T, Tammela O. Asthma and atopic dermatitis in children born moderately and late preterm. Eur J Pediatr. 2016;175(6):799-808. DOI: 10.1007/s00431-016-2708-8

50. Oland AA. Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. World Allergy Organ J. 2017; 10(1):35. DOI: 10.1186/s40413-017-0169-9

51. Kashanian M, Mohtashami SS, Bemanian MH, Moosavi SAJ, Moradi Lakeh M. Evaluation of the associations between childhood asthma and prenatal and perinatal factors. Int J Gynaecol Obstet. 2017; 137(3):290-4. DOI: 10.1002/ijgo.12141

52. Hallit S, Raherison C, Abou Abdallah R, Hallit R, Salameh P. Correlation of types of food and asthma diagnosis in childhood: A case-control study. J Asthma. 2017; 19:1-9. DOI:10.1080/027709 03.2017.1379535

53. Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. Pediatr Allergy Immunol. 1993;4(4):182-6.

54. Ozturk AB, Turturice BA, Perkins DL, Finn PW. The Potential for Emerging Microbiome-Mediated Therapeutics in Asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2017; 17(9):62. DOI: 10.1007/s11882-017-0730-1

55. Reynolds LA, Finlay BB. Early life factors that affect allergy development. Nat Rev Immunol. 2017; 17(8):518-28. DOI:10.1038/nri.2017.39

56. Lambert KA, Prendergast LA. The role of human rinovirus (HRV) species on asthma exacerbation severity in children and adolescents. J Asthma. 2018; 55(6):596-602. DOI:10.1080/02770903.2017.1362425

57. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140(4):895-906. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.003

58. Herrera Am. Vitamina D y Asma: Artículo de revisión. Rev Chil Enf Respir. 2013; 29:149-54.

59. Dunn NA, Neff LA, Maurer DM. A stepwise approach to pediatric asthma. J FamPract. 2017;66(5):280-6.

60. National Heart Lung and Blood Institute. Asthma care quick reference: Diagnosing and managing asthma. 2012.

61. Sánchez-García S, Habernau Mena A, Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: Utility in daily clinical practice. Eur Clin Respir J. 2017; 4(1):1356-60.

62. Keller AC, Rodriguez D, Russo M. Nitric oxide paradox in asthma. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005;100:19-23.
63. Anderson SE, Wells JR, Fedorowicz A, Butterworth LF, et al. Evaluation of the contact and respiratory sensitization potential of volatile organic compounds generated by simulated indoor air chemistry. Toxicol Sci 2007;97:355-363.
64. Nygaard UC, Ormstad H, Aase A, Løvik M. The IgE adjuvant effect of particles: characterisation of the primary cellular response in the draining lymph node. Toxicology 2005;206:181-193.
65. Samuelsen M, Nygaard UC, Lovik M. Allergy adjuvant effect of particles from wood smoke and road traffic. Toxicology 2008;246:124-131.
66. Pandya RJ, Solomon G, Kinner A, Balmes JR. Diesel exhaust and asthma: hypotheses and molecular mechanisms of action. Environ Health Perspect 2002;110:103-112.
67. Leikauf GD. Hazardous air pollutants and asthma. Environ Health Perspect 2002;110:505-526.
68. Hayes J, Strange RC. Potential contribution of the glutathione S-transferase supergene family to resistance to oxidative stress. Free Radic Res 1995;22:193-207.
69. Lim HB, Ichinose T, Miyabara Y, Takano H, et al. Involvement of superoxide and nitric oxide on airway inflammation and hyperresponsiveness induced by diesel exhaust particles in mice. Free Radic Biol Med 1998;25:635-644.
70. Li N, Xia T, Nel AE. The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles. Free Radic Biol Med 2008;44:1689-1699.
71. Fakhrzadeh L, Laskin JD, Laskin DL. Ozone-induced production of nitric oxide and TNF-alpha and tissue injury are dependent on NF-kappaB p50. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004;287:279-285.
72. Cho HY, Zhang LY, Kleeberger SR. Ozone-induced lung inflammation and hyperreactivity are mediated via tumor necrosis factor-alpha receptors. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001;280:537-546.

73. Cho HY, Morgan DL, Bauer AK, Kleeberger SR. Signal transduction pathways of tumor necrosis factor–mediated lung injury induced by ozone in mice. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:829-839.
74. Kleeberger SR, Reddy SP, Zhang LY, Cho HY, Jedlicka AE. Toll-like receptor 4 mediates ozone-induced murine lung hyperpermeability via inducible nitric oxide synthase. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001;280:326-333.
75. Dong L, Li H, Wang S, Li Y. Different doses of lipopolysaccharides regulate the lung inflammation of asthmatic mice via TLR4 pathway in alveolar macrophages. J Asthma 2009;46:229-233.
76. Arif A, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. Int Arch Occup Environ Health 2007;80:711-719.
77. Abe S, Takizawa H, Sugawara I, Kudoh S. Diesel exhaust (DE)-induced cytokine expression in human bronchial epithelial cells: a study with a new cell exposure system to freshly generated DE in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;22:296-303.
78. Eisenbarth S, Piggott D, Huleatt J, Visintin I, et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. J Exp Med 2002;196:1645-1651.
79. Hollingsworth J, Free M, Li Z, Andrews L, et al. Ozone activates pulmonary dendritic cells and promotes allergic sensitization through a Toll-like receptor 4-dependent mechanism. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1167-1170.
80. Garantziotis S, Li Z, Potts E, Lindsey J, et al. TLR4 is necessary for hyaluronan-mediated airway hyperresponsiveness after ozone inhalation. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:666-675.
81. Larsen ST, Matsubara S, McConville G, Poulsen S, Gelfand E. Ozone increases airway hyperreactivity and mucus hyperproduction in mice previously exposed to allergen. J Toxicol Environ Health A 2010;73:738-747.

82. Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1183-1188.
83. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. J Immunol 1997;158:2406-2413.
84. Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, Saxon A. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. J Clin Invest 1994;94:1417-1425.
85. Nygaard UC, Aase A, Lovik M. The allergy adjuvant effect of particles-genetic factors influence antibody and cytokine responses. BMC Immunol 2005;6:11.
86. Akbari O, DeKruyff R, Umetsu D. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. Nat Immunol 2001;2:725-731.
87. Fahy O, Senechal S, Pène J, Scherpereel A, et al. Diesel exposure favors Th2 cell recruitment by mononuclear cells and alveolar macrophages from allergic patients by differentially regulating macrophage-derived chemokine and IFN-gamma-induced protein-10 production. J Immunol 2002;168:5912-5919.
88. Alexis NE, Zhou H, Lay JC, Harris B, et al. The glutathione-S-transferase Mu 1 null genotype modulates ozone-induced airway inflammation in human subjects. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1222-1228.
89. Lommatzsch M, Bratke K, Knappe T, Bier A, et al. Acute effects of tobacco smoke on human airway dendritic cells in vivo. Eur Respir J 2010;35:1130-1136.
90. Sénéchal S, de Nadai P, Ralainirina N, Scherpereel A, et al. Effect of diesel on chemokines and chemokine receptors involved in helper T cell type 1/type 2 recruitment in patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:215-221.
91. Le Bellego F, Plante S, Chakir J, Hamid Q, Ludwig MS. Differences in MAP kinase phosphorylation in response to mechanical strain in asthmatic fibroblasts. Respir Res 2006;7:68.

92. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. Nature 2008;453:65-71.
93. Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, et al. The aryl hydrocarbon receptor links T(H)17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. Nature 2008;453:106-109.
94. Stevens EA, Bradfield CA. Immunology: T cells hang in the balance. Nature 2008;453:46-47.
95. Wilson RH, Whitehead GS, Nakano H, Free ME, et al. Allergic sensitization through the airway primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:720-730.
96. Krishnamoorthy N, Oriss TB, Paglia M, Fei M, et al. Activation of c-Kit in dendritic cells regulates T helper cell differentiation and allergic asthma. Nat Med 2008;14:565-573.
97. VC. Epigenetics in asthma. Iatreia 2009;22:359-271.
98. Marwick JA, Kirkham PA, Stevenson CS, Danahay H, et al. Cigarette smoke alters chromatin remodeling and induces proinflammatory genes in rat lungs. Am J Respir Cell Mol Biol 2004;31:633-642.
99. Ito K, Caramori G, Lim S, Oates T, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:392-396.
100. Adcock IM, Ford P, Ito K, Barnes PJ. Epigenetics and airways disease. Respir Res 2006;7:21.
101. Liu F, Killian JK, Yang M, Walker RL, et al. Epigenomic alterations and gene expression profiles in respiratory epithelia exposed to cigarette smoke condensate. Oncogene 2010;29:3650-3664.
102. Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic mechanisms and the development of asthma. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1243-1255.

103. Liu J, Ballaney M, Al-alem U, Quan C, et al. Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. Toxicol Sci 2008;102:76-81.
104. Breton C, Byun H, Wenten M, Pan F, et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:462-467.
105. Jiang R, Jones MJ, Sava F, Kobor MS, Carlsten C. Short-term diesel exhaust inhalation in a controlled human crossover study is associated with changes in DNA methylation of circulating mononuclear cells in asthmatics. Part Fibre Toxicol 2014;11:71.
106. Borgie M, Ledoux F, Verdin A, Cazier F, et al. Genotoxic and epigenotoxic effects of fine particulate matter from rural and urban sites in Lebanon on human bronchial epithelial cells. Environ Res 2015;136:352-362.
107. Kohli A, Garcia MA, Miller RL, Maher C, et al. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increasedx CpG methylation and decreased expression of IFN-γ in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children. Clin Epigenetics 2012;4:17.
108. Hew KM, Walker AI, Kohli A, Garcia M, et al. Childhood exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbons is linked to epigenetic modifications and impaired systemic immunity in T cells. Clin Exp Allergy 2015;45:238-248.
109. Vrijens K, Bollati V, Nawrot TS. MicroRNAs as potential signatures of environmental exposure or effect: a systematic review. Environ Health Perspect 2015;123:399-411.
110. Zhou F, Li S, Jia W, Lv G, et al. Effects of diesel exhaust particles on microRNA-21 in human bronchial epithelial cells and potential carcinogenic mechanisms. Mol Med Rep 2015;12:2329-2335.
111. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. Clin Exp Allergy 1997;27:246-251.

112. Ormstad H. Suspended particulate matter in indoor air: adjuvants and allergen carriers. Toxicology 2000;152:53-68.
113. Yeh KW, Chang CJ, Huang JL. The association of seasonal variations of asthma hospitalization with air pollution among children in Taiwan. Asian Pac J Allergy Immunol 2011;29:34-41.
114. Behrendt H, Becker WM, Fritzsche C, Sliwa-Tomczok W, et al. Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. Int Arch Allergy Immunol 1997;113:69-74.
115. Ackaert C, Kofler S, Horejs-Hoeck J, Zulehner N, et al. The impact of nitration on the structure and immunogenicity of the major birch pollen allergen Bet v 1.0101. PLoS One 2014;9:104520.
116. Kleeberger SR. Genetic aspects of pulmonary responses to inhaled pollutants. Exp Toxicol Pathol 2005;57:147-153.
117. Kleeberger SR. Genetic aspects of susceptibility to air pollution. Eur Respir J Suppl 2003;40:52-56.
118. Kleeberger SR, Levitt RC, Zhang LY, Longphre M, et al. Linkage analysis of susceptibility to ozone-induced lung inflammation in inbred mice. Nat Genet 1997;17:475-478.
119. Cho HY, Zhang LY, Kleeberger SR. Ozone-induced lung inflammation and hyperreactivity are mediated via tumor necrosis factor-a receptors. Am J Physiol Lung Cel Mol Physiol 2001;280:537.
120. Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, Bernstein IL, et al. Health effects of air pollution. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1116-1123.
121. Winterton DL, Kaufman J, Keener CV, Quigley S, et al. Genetic polymorphisms as biomarkers of sensitivity to inhaled sulfur dioxide in subjects with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:232-238.
122. Ohtsuka Y, Brunson KJ, Jedlicka AE, Mitzner W, et al. Genetic linkage analysis of susceptibility to particle exposure in mice. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;22:574-581.

123. Ohtsuka Y, Clarke RW, Mitzner W, Brunson K, et al. Interstrain variation in murine susceptibility to inhaled acid-coated particles. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000;278:469-476.
124. Kleeberger SR, Reddy S, Zhang LY, Jedlicka AE. Genetic susceptibility to ozone-induced lung hyperpermeability: role of toll-like receptor 4. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;22:620-627.
125. Cho HY, Jedlicka AE, Clarke R, Kleeberger SR. Role of Toll-like receptor-4 in genetic susceptibility to lung injury induced by residual oil fly ash. Physiol Genomics 2005;22:108-117.
126. Wesselkamper SC, Chen LC, Gordon T. Quantitative trait analysis of the development of pulmonary tolerance to inhaled zinc oxide in mice. Respir Res 2005;6:73.
127. von Mutius E, Le Souëf PN. Early gene-environment interactions: can they inform primary preventive strategies for asthma? Semin Respir Crit Care Med 2007;28:255-263.
128. Gilliland FD, Li YF, Saxon A, Diaz-Sanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. Lancet 2004;363:119-125.
129. Lee YL, Lin YC, Lee YC, Wang JY, et al. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. Clin Exp Allergy 2004;34:1707-1713.
130. Kabesch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, et al. Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. Thorax 2004;59:569-573.
131. Gilliland FD, Li YF, Gong H Jr., Diaz-Sanchez D. Glutathione s-transferases M1 and P1 prevent aggravation of allergic responses by secondhand smoke. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1335-1341.

132. Romieu I, Ramirez-Aguilar M, Sienra-Monge JJ, Moreno-Macias H, et al. GSTM1 and GSTP1 and respiratory health in asthmatic children exposed to ozone. Eur Respir J 2006;28:953-959.
133. Islam T, Berhane K, McConnell R, Gauderman W, et al. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. Thorax 2009;64:197-202.
134. London SJ. Gene-air pollution interactions in asthma. Proc Am Thorac Soc 2007;4:217-220.
135. Romieu I, Meneses F, Ramirez M, Ruiz S, et al. Antioxidant supplementation and respiratory functions among workers exposed to high levels of ozone. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:226-232.
136. Gavidia T, Pronczuk J, Sly PD. Impactos ambientales sobre la salud respiratoria de los niños: carga global de las enfermedades respiratorias pediátricas ligada al ambiente. Rev chil enferm respir. 2009;25(2):99–108

ANEXOS

Anexo 1. Formulario de recolección de la información

Contaminación intradomiciliaria, aeroalergenos y su relación con sintomas respiratorios compatibles con asma bronquial en Bucaramanga, 2009

Código del niño ____ Fecha de la encuesta: día / mes / año Encuestador

1.DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Nombre de la persona que responde la encuesta: ____ Parentesco: Madre Padre Tía/o Otra ¿Cuál?: ____

2. Nombre y apellidos del niño: ____

3. Edad (meses): ____ 4.Fecha de nacimiento: ____

6. Género: Femenino 0 Masculino 1 5. Lugar de nacimiento : ____ 7.Dirección: ____

8.Telefono: ____ 9.Tiempo de resisencia en el barrio: años: ____ meses: ____

10. Zona de contaminación: alta 1 baja 2 11.Barrio: ____

12. Régimen de Seguridad social: Contributivo Subsidiado No afiliado

13.¿Quién es el cuidador del niño? Madre Padre Tía/o Hermana/o Abuela/o Otro ¿Cuál? ____

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL NIÑO Y FAMILIARES

14.¿Cuántas personas viven actualmente en esta casa ? (Adultos y niños) Personas

15.¿En cuántos de esos cuartos duermen las personas de este hogar? Cuartos

16.¿Algún familiar que convive con el niño fuma? No 0 **Pase a la pregunta 21** Si 1 17. Desde hace cuanto fuma Año

18. ¿Cuál familiar fuma? Madre Padre Tía/o Hermana/o Abuela/o Otro ¿Cuál?

19.¿Cuántos cigarrillos por día fuma? ____ 20.Fuma dentro de la vivienda Si 1 No 0

21.¿Fumo la madre durante el embarazo del niño? No 0 **Pase a la pregunta 23** Si 1

22. ¿Cuántos meses del embarazo fumo la madre? (meses) ____

23. ANTECEDENTES DEL NIÑO: Patologicos

			Meses de gestación
Prematurez	Si 1	No 0	
			Tiempo del Dx (meses)
Rinitis alergica	Si 1	No 0	
Sindrome broncobstru	Si 1	No 0	
Asma	Si 1	No 0	
Neumonia	Si 1	No 0	
Tuberculosis	Si 1	No 0	
Dermatitis atopica	Si 1	No 0	

24.ANTECEDENTES FAMILIARES: Patologicos

			Familiar
Asma	Si 1	No 0	
Rinitis alergica	Si 1	No 0	
Enf. Pulmonar Crónica	Si 1	No 0	
Bronquitis	Si 1	No 0	
Neumonia	Si 1	No 0	
Tuberculosis	Si 1	No 0	
Dermatitis atopica	Si 1	No 0	

25. ¿Cuántas **horas** al **día** permanece el niño en casa de lunes a viernes? Entre semana

26. ¿Cuántas **horas** del **fin de semana** permanece el niño en casa? Fin de semana

27. ¿Actualmente asiste el menor a guardería, Jardín o Colegio? No 0 Si 1 Cuantas horas al día

28. Dirección de la guarderia en el barrio : ____ 29. Telefono de la guarderia, jardín o Colegio: ____

30. Ocupación laboral de los padres

Madre	Ama de casa		Comerciante		Servicios generales		Secretaria		Carpintero		Zapatero		Otro ¿cuál?
Padre	Policía, militar		Comerciante		Servicios generales		Albañil		Carpintero		Zapatero		Mecanico

3. INFORMACIÓN RELACIONADA CON LA SALUD DEL NIÑO MENOR DE 1 AÑO

31.¿Ha tenido su bebé sibilancias o chillidos al pecho o síndrome bronco obstructivo en sus primeros 12 meses de vida ? Si 1 No 0 **Pase a la pregunta 34**

32. ¿A qué edad tuvo su bebé el primer episodio de chillidos al pecho? (primer síndrome bronco obstructivo Meses

33.¿Cuantos episodios de sibilancias o chillidos al pecho o síndrome bronco obstructivo ha tenido éste primer año de vida?

Ninguno menos de 3 3 a 6 episodios Más de 6 episodios

34.Ha recibido su bebé tratamiento con medicamentos inhalados para abrirle los bronquios (broncodilatadores) en nebulizaciones o inhaladores (puffs) por ejemplo: Salbutamol.

Si 1 No No sabe

35. Ha recibido su bebé tratamiento con corticoides inhalados? Por ejemplo: Beclometasona, Budesonida,Fluticasona

Si 1 No 0 No sabe

36. ¿Ha recibido su bebé tratamiento con medicamentos antileucotrienos orales? Si 1 No 0 No sabe

Por ejemplo: Montelukast, Pranlukast

37.¿Ha recibido su bebé tratamiento con corticoides orales (en gotas, jarabes, etc.)

Si 1 No 0 No sabe

38.¿En estos últimos 12 meses cuántas veces se ha despertado Ud. en la noche debido a tos con ahogos o chillidos al pecho de su bebé?

Nunca Raras veces (menos de 1 vez al mes) Algunas veces (algunas semanas en algunos meses)

Frecuentemente (2 o más noches por semana, casi todos los meses)

39. En estos últimos 12 meses han sido las sibilancias o el chillidos al pecho tan severos (tan fuertes) como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencia (en Hospital, Clínica, Puesto de Salud)? Si 1 No 0

40.¿En estos últimos 12 meses han sido las sibilancias o los chillidos al pecho tan severos (tan fuertes) que Ud. lo notó ahogado y con mucha dificultad para respira

	Si	1	No	0
41. ¿Ha estado su bebé hospitalizado por Síndrome broncoobstructivo?	Si	1	No	0
42. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que su bebé tiene asma?	Si	1	No	0
43. ¿Ha tenido su bebé neumonía/bronconeumonía?	Si	1	No	0
44. ¿Ha estado su bebé hospitalizado por neumonía/bronconeumonía?	Si	1	No	0

4. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

45.Talla ____ cm 46.Peso ____ Kg

47. Diagnostico nutricional (peso para la talla) ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Grave

5. EXPOSICIÓN DEL NIÑO A ANIMALES EN LA VIVIENDA

48.En el primer **año** de vida del niño tenia una mascota					49. **Actualmente** tiene mascota el niño					
	Si	1	No	0	Si	1	No	0	**Pase a la pregunta 43**	
¿Cuál?					¿Cuál?					Hace cuanto (meses)
Perro	No	0	Si	1	Perro	No	0	Si	1	
Gato	No	0	Si	1	Gato	No	0	Si	1	
Aves	No	0	Si	1	Aves	No	0	Si	1	
Otra ¿cuál?					Otro ¿Cuál?:					

50. La mascota del niño ingresa al dormitorio — Si 1 NO 0 — Hace cuanto (meses)

51. Duerme el niño con la mascota en el dormitorio — Si 1 NO 0 — Hace cuanto en meses

6. INFORMACIÓN DE LAS CARACTERISTICAS DE LA VIVIENDA

52.¿Se han realizado reformas al interior de la vivienda en los ultimos 12 meses? Si 1 No 0 **Pase a la pregunta 54**

53. En que parte de la casa se realizo la reforma: Baño ☐ Habitación del niño ☐ sala ☐ Cocina ☐ Comedor Otro ¿Cuá?l

54. Ha sido pintada la habitación del niño: No 0 Si 1 Hace cuanto en meses :

55.Material predominante

de las paredes interiores:

☐ Ladrillo a la vista	☐ Ladrillo o bloque revocado	☐ Tapia pisada, adobe	☐ Bahareque sin revocar
☐ Bloque a la vista	☐ Piedra, madera pulida	☐ Bahareque revocado	☐ Madera burda, tabla, tablón
☐ Material prefabricado	☐ Guadua, caña otro vegetal	☐ Zinc, tela, lona, cartón.	

56.Piso de la vivienda: ☐ Madera ☐ Tierra, arena ☐ Baldosa, tableta, ladrillo ☐ Cemento Otro ¿Cuál?

57.Techo de la vivienda ☐ Teja ☐ Zinc ☐ Machimbre ☐ Eternit ☐ Placa ☐ Caña ☐ Otro ¿Cuál?

58. La cocina esta en un cuarto aparte: Si 1 No 0

59. Ubicación de la cocina:

2	Cocina interior con paredes	1	Cocina interior sin paredes
3	Cocina afuera pero comunicada	4	Cocina afuera no comunicada

60.Tipo de combustible para cocinar: ☐ Gas natural ☐ Cilindro de Gas ☐ Leña ☐ Petroleo/ Parafina ☐ Otro ¿cuál?

61.Presencia de negocio al interior de la casa: No 0 Si 1 **Pase a la pregunta 64**

62. La vivienda se encuentra ubicada cerca de

63. Tipo de negocio	No	Si	Tiempo en meses		No	Si	A cuantas cuadra	No. Meses
				Construcciones	0	1		
Tienda	0	1		Basurero- escombros	0	1		
Carpinteria	0	1		Ornamentación(pintura	0	1		
Zapateria	0	1		Zapateria	0	1		
Taller de mecánica automatriz	0	1		Tapiceria	0	1		
Panaderia	0	1		Alto flujo vehicular	0	1		
Salón de belleza	0	1		Taller de mecánica auto	0	1		
Otra ¿Cuál?				Otra ¿Cuál?				

64. Utiliza aerosoles al interior de la vivienda: No 0 Si 1 Tiempo en meses — **Pase a la pregunta 64**

65. ¿Qué aerosol utiliza? Ambientador ☐ Limpieza ☐ Matar insectos ☐ Pintar ☐ Otra ¿Cuál?

7. INFORMACIÓN DEL DORMITORIO NIÑO

66. El **dormitorio** del niño tiene ventanas: No 0 Si 1 No.ventanas — **Pase a la pregunta 69**

67.En el día la ventanana del dormitorio del niño esta abierta: No 0 Si 1 Numero de horas

68. la ventana del dormitorio del niño comunica con: Habitación ☐ Patio ☐ Baño ☐ Calle ☐

69. Se observan franjas de hongos en el techo en el dormitorio — **Pase a la pregunta 70** No 0 Si 1 hace cuanto (meses)

70. Se observan parches de hongos en las paredes en el dormitorio: No 0 Si 1 hace cuanto (meses) Otra opción

71. Con que frecuencia realiza aseo al dormitorio del niño: ☐ 2 dias por semana ☐ Diario ☐ Nunca ☐ Una vez por semana

72. Con que frecuencia realiza aseo a la vivienda: Diario ☐ Nunca ☐ ☐ 2 dias por semana ☐ Una vez por semana

73. Se observan franjas de hongos en el techo en la sala — **Pase a la pregunta 74** No 0 Si 1 hace cuanto (meses)

74. Se observan franjas de hongos en las paredes en la sala: No 0 Si 1 hace cuanto (meses)

75. Usted seca la ropa en el dormitorio del niño: No 0 Si 1 hace cuanto (meses)

Anexo B. Consentimiento informado

ASOCIACION ENTRE SINTOMAS INDICATIVOS DE ASMA Y EXPOSICION A AGENTES CONTAMINANTES INTRADOMICILIARIOS EN NIÑOS MENORES DE 7 AÑOS. BARRANQUILLA FEBRERO –MAYO 2019

Justificación: Reconocer la relación entre la contaminación del aire ambiente intrradomiciliario con la prevalencia de enfermedades respiratoria tipo asma en infantes.

Objetivos: Determinar la asociación entre los síntomas indicativos de asma en niños menores de 7 años y la exposición a agentes contaminantes intradomiciliarios, Barranquilla, periodo febrero –mayo 2019.

Procedimientos a usar y propósitos: Si usted acepta que el menor a su cargo sea seleccionado para participar en este estudio:

A usted se le aplicara "Cuestionario de Asma Isaac" y encuesta de contaminación ambiental intradomiciliaria.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos, riesgos y molestias?

- Ninguna.

Beneficios que se pretenden obtener con la investigación: Proporcionar la información sobre contaminación y su relación con el asma infantil.

No se puede garantizar ningún otro beneficio de su participación.

Garantías, seguridad y confidencialidad de su participación:

a. Garantizará la posibilidad de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento.
b. Tendrá usted la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar el cuidado o tratamiento del menor si así lo desea.
c. Contará con la seguridad de que al menor a su cargo no se le identificará como sujeto de investigación y que se le mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.
d. Garantizará el compromiso de los investigadores de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar su voluntad para continuar participando.
e. Garantizara la atención del menor a su cargo, si ocurriera alguna reacción adversa que así lo amerite durante el tiempo de investigación.
f. Contará con la posibilidad de la indemnización a la que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución en la que se realizará la investigación y mediante la póliza de responsabilidad medica que poseen los investigadores, en el caso de ocurrir daños que lo ameriten, directamente causados por la investigación.
g. Que si existen gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

h. El investigador principal tiene el compromiso de detener la investigación si la vida del menor a su cargo corriera algún tipo de peligro vital o incapacitante.

Compensación: La participación en este estudio no le costara nada a usted. No se le proporcionara ninguna compensación por la participación del menor a su cargo.

Después de que se ha informado en detalle sobre la presente investigación y habiendo entendido la justificación, los objetivos, los procedimientos a que será sometido (a) el menor a mi cargo, conociendo las molestias y riesgos que podría sufrir, conociendo los beneficios que podría obtener, así como también que se garantizan todos sus derechos, firmo con mi puño y letra, el deseo libre y voluntario de que sea incluido en esta investigación.

Nombre: _____ **Cedula:** _____
Dirección casa: _____ **Barrio:** _____
Teléfono: Fijo. _____ **Celular:** _____

Testigo 1

Nombre: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____
Parentesco: _____
Firma: _____

Testigo 2

Nombre: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____
Parentesco: _____
Firma: _____

Investigador Principal:
Nombre:
Celular:

Investigador Principal:
Nombre:
Celular: