

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ASMA EN NIÑOS DE 2 A 12 AÑOS. HOSPITAL DEL NIÑO. PANAMÁ. ABRIL-JUNIO, 2007.

ASSOCIATED FACTORS TO DEVELOPMENT OF ASTHMA IN CHILDREN BETWEEN 2 TO 12 YEARS OLD. HOSPITAL DEL NIÑO. PANAMA. APRIL-JUNE, 2007.

Ramos, Jaselyn; Ortega, Christian; Herrera, Soledad; Ramírez, Ricardo; Miranda, Luis; Garrido, Gladys; Gómez, Dustin; García, César; García, José.

Estudiantes de IX semestre de la carrera de Doctor en Medicina.

Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

Asesor: Dr. Alfredo Moltó

Profesor de Epidemiología. Universidad de Panamá.

RESUMEN

Introducción: el asma afecta a 300 millones de personas a nivel mundial y, en Panamá, corresponde al 60 % de las consultas al servicio de Neumología en el Hospital del Niño.

Objetivo: determinar los factores asociados al desarrollo de asma bronquial en niños de dos a doce años atendidos en el Hospital del Niño durante los meses de abril a junio de 2007.

Materiales y métodos: estudio observacional, de tipo analítico, retrospectivo, de casos y controles no pareados, cuyo universo correspondió a los niños de dos a doce años atendidos en los servicios de urgencias, corta estancia respiratoria y sala de medicina 6 del Hospital del Niño. La muestra fue calculada con fórmula para estudio de casos y controles no pareados, resultando 183 casos y 183 controles, seleccionados al azar, a los que se les aplicó una encuesta. Los datos fueron analizados en Epilinfo v.3.3.2; se realizó la prueba de X² para la significancia estadística y la prueba de productos cruzados para el nivel de asociación.

Resultados: existe diferencia estadísticamente significativa para las variables historia personal de: bronconeumonía (OR=8.43), neumonía (OR=8.2), bronquiolitis (OR=3.66), rinitis alérgica (OR=3.87) y alergia alimentaria (OR=3.30); historia familiar de: asma (OR=3.56) y atopia (OR=1.57). Igualmente para la edad gestacional menor de 37 semanas (OR=2.4), lactancia materna exclusiva menor de cuatro meses (OR=1.55).

Conclusión: los niños con historia personal de bronconeumonía, neumonía, rinitis alérgica, bronquiolitis y alergia alimentaria; historia familiar de asma y atopia; edad gestacional menor de 37 semanas y lactancia materna exclusiva menor de cuatro meses presentan mayor riesgo de desarrollar asma.

Palabras claves: asma bronquial, bronquiolitis, lactancia materna exclusiva, atopia.

ABSTRACT

Introduction: asthma affects up to 300 million people world-wide. In Panama, 60 % of the consultations to Pneumology in the Hospital del Niño are by asthma.

Objective: to determine the risk factors associated to the development of bronchial asthma in children from 2 to 12 years of age taken care off in the Hospital del Niño during April – June, 2007.

Materials and methods: observational, analytical, retrospective study, of non-paired cases and controls. Universe: it corresponded to children from 2 to 12 years of age in the Emergency Room, Respiratory Short Stay and Medicine Ward # 6 of the Hospital del Niño. Sample: calculated with a formula for the study of non-paired cases and controls it was 183 cases and 183 controls, selected at random, to which a survey was applied. The data were analyzed in Epilinfo v.3.3.2; the test of X² for the statistical significance and the test of crossed products for the association level were made.

Results: a statistically significant difference exists for the variables Personal History of: bronchopneumonia (OR=8.43), pneumonia (OR=8.2), bronchiolitis (OR=3.66), allergic rhinitis (OR=3.87) and nourishing allergy (OR=3.30); Family History of: asthma (OR=3.56) and atopy (OR=1.65). Also for the gestational age < 37 weeks (OR=2.4) and exclusive breast feeding < 4 months (OR=1.55).

Conclusion: children with personal history of bronchopneumonia, pneumonia, allergic rhinitis, bronchiolitis, nourishing allergy; familiar history of asthma, atopy; gestational age less than 37 weeks and exclusive breast feeding less than four months present more risk of developing asthma.

Key words: bronchial asthma, bronchiolitis, exclusive breast feeding, atopia.

INTRODUCCIÓN.

El asma es considerada la enfermedad crónica más común en la edad pediátrica, sobre todo en países desarrollados, donde el 5 % de la población general la padece. En el grupo de menores de 15 años, la cifra sobrepasa el 10 %.¹ La

Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que 300 millones de personas sufren de asma a nivel mundial, de las cuales 255 mil murieron por esta enfermedad en el año 2005, y se cree que las muertes por asma aumentarán en un 20 %, en los próximos diez años, si no se toman medidas urgentes.²

Actualmente, el asma constituye la causa del 5 % o más de las consultas ambulatorias pediátricas, del 15 % de las atenciones que se brindan en los servicios de urgencia pediátricos, razón importante de hospitalización; ubicándose entre las primeras cinco causas de internación en los niños y los adultos jóvenes.³ En Panamá, representa el 60 % de las consultas al servicio de neumología en el Hospital del Niño (HDN).⁴

Este problema resalta aún más al considerar el elevado costo económico de su tratamiento. En nuestro país, el promedio día estancia para un paciente con asma que requiere ser hospitalizado es de dos días, donde el costo por día de hospitalización de un paciente es de aproximadamente B/.90.00. Además, el costo del tratamiento estándar del asma moderada persistente se encuentra alrededor de B/.40.00.⁴

Esta enfermedad se debe a la conjunción de dos factores: un factor genético complejo y multifactorial que predispone a la enfermedad, y otro factor medioambiental. Dichos estímulos configuran los que hoy se denominan factores de riesgo relacionados con la causalidad del asma, al ser inductores de la inflamación bronquial.

Iniciando con los antecedentes familiares, existen diversos estudios que corroboran su importancia para el desarrollo de enfermedades alérgicas. Por ejemplo, un niño sin padres alérgicos tiene un riesgo del 9 al 18 % de ser atópico, mientras que el riesgo se incrementa al 50 % cuando uno de los padres es alérgico, y al 70 % cuando ambos padres son atópicos.^{1,5}

La atopia es una predisposición constitucional de base genética para padecer una determinada patología que incluye varios procesos, entre los cuales se encuentran la dermatitis atópica y la rinitis alérgica, ambas en íntima relación con la aparición de asma bronquial.⁵⁻⁹

En cuanto al nivel socioeconómico, la información es contradictoria y conflictiva. En ciertos estudios se ha encontrado una mayor prevalencia en grupos de nivel socioeconómico alto, mientras que en otros, parece no haber asociación.¹⁰⁻¹²

Por otro lado, se ha observado que el tabaquismo durante el embarazo está asociado con una gran incidencia de enfermedades sibilantes en menores de seis años.¹³⁻¹⁵

Mientras se sabe que el parto prematuro está asociado con el desarrollo de patologías respiratorias en etapas más tardías de la vida, hay estudios donde se sugiere que no es la prematuridad en sí, la causante de mayor susceptibilidad para sufrir asma, sino el bajo peso al nacer.¹⁶⁻¹⁷

Se ha abierto un debate con respecto a los beneficios de la leche materna en la reducción del riesgo de varias enfermedades, incluyendo el asma. Sin embargo, no se ha definido con precisión que la lactancia sea un factor protector para la atopia, ya que los resultados obtenidos son muy controversiales.¹⁸⁻²⁰

En los últimos diez años, diferentes estudios estadísticos han valorado la relación entre las infecciones de las vías aéreas y la aparición en el sujeto de asma bronquial, así como las exacerbaciones y ataques agudos en el paciente asmático.²¹⁻²³

El objetivo de este estudio es determinar los factores de riesgo asociados al asma bronquial en niños de dos a doce años de edad, atendidos en el HDN durante los meses de abril a junio de 2007.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional de tipo analítico, retrospectivo, de casos y controles no pareados. El universo correspondió a los niños de dos a doce años de edad atendidos en el Cuarto de Urgencias y las salas de corta estancia respiratoria y medicina 6 del HDN. La muestra fue calculada mediante la fórmula $n = [Z_{\alpha} \sqrt{2(pq)} + Z_{\beta} \sqrt{(p_1 q_1 + p_0 q_0)}]^2 / (p_1 - p_0)^2$ con los siguientes datos $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.1$, $Z_{\alpha} = 1.96$, $Z_{\beta} = 1.28$, $p_0 = 0.1$,²⁴ $R = 2.6$,²⁵ dando como resultado 183 casos y 183 controles, seleccionados mediante un muestreo probabilístico simple al azar. Para esto, se efectuó un sorteo donde se incluyeron los tres servicios en que encontraríamos a los sujetos para el estudio y rotamos por semana en cada uno de ellos, de acuerdo a los resultados del mismo. Se eligió al azar a cinco de los casos

encontrados por día en cada servicio, para ser incluidos en el estudio; de igual manera, se llevó a cabo un sorteo para escoger a igual número de controles en los mismos servicios de donde se escogieron los casos.

Siendo un **caso** todo aquel niño(a) de dos a doce años de edad atendido(a) en el cuarto de urgencias, sala de corta estancia respiratoria o sala de medicina 6 del HDN, durante los meses de abril a junio de 2007; que residiera en la provincia de Panamá y contara con diagnóstico previo o actual de asma, habiendo su padre o tutor aceptado, previa explicación, participar en el estudio.

La definición de **control** es aplicable a la establecida para los casos, con la diferencia de que éstos carecen del diagnóstico previo o actual de asma.

Definición operacional de las variables estudiadas:

- **Asma bronquial:** niño de dos a doce años de edad atendido en el HDN con diagnóstico, actual o previo, de asma.
- **Nivel socioeconómico familiar:** categoría, según ingreso familiar mensual reportado por el cuidador adulto, a la que pertenecían, en base a la siguiente clasificación: ingreso familiar mensual menor o igual a B/. 200.00; ingreso familiar mensual de B/.201.00 a B/.500.00; ingreso familiar mensual mayor o igual a B/. 501.00.¹²
- **Historia personal (HP) de rinitis alérgica:** niño de dos a doce años cuyo tutor afirmaba que fue diagnosticado con rinitis alérgica antes del diagnóstico de asma o del estudio.
- **HP de dermatitis atópica:** niño de dos a doce años cuyo tutor afirmaba que fue diagnosticado con dermatitis atópica previo al diagnóstico de asma o antes de la entrevista.
- **HP de alergias alimentarias:** niño de dos a doce años cuyo tutor afirmaba que fue diagnosticado con alergia alimentaria previo al diagnóstico de asma o antes de la entrevista.
- **Historia familiar (HF) de enfermedad atópica:** familiar biológico del niño en estudio, hasta el tercer grado de consanguinidad, con historia personal de enfermedad atópica.
- **HF de asma:** familiar biológico del niño en estudio, hasta el tercer grado de consanguinidad, con historia personal de asma.
- **HP de neumonía:** niño de dos a doce años que recibió diagnóstico de neumonía, por lo menos un año antes del momento de diagnóstico de asma o de la entrevista.
- **HP de bronconeumonía:** niño de dos a doce años que recibió diagnóstico de bronconeumonía, al menos un año antes del momento del diagnóstico de asma o de la entrevista.
- **HP de bronquiolitis:** niño de dos a doce años cuyo tutor manifestó que fue diagnosticado con bronquiolitis por lo menos un año antes del diagnóstico de asma o de la entrevista.
- **Tabaquismo familiar:** consumo de cigarrillos por familiares que conviven con el niño en estudio.
- **Edad gestacional:** información suministrada por el cuidador adulto que nos permitió clasificar al sujeto en estudio como pretérmino (menor de 37 semanas) o como término (mayor o igual a 37 semanas) de acuerdo a la duración del embarazo.
- **Bajo peso al nacer:** niño de dos a doce años de edad que, al momento de su nacimiento, registró un peso inferior al considerado como normal según su edad gestacional. Clasificado según la siguiente tabla:²⁶

EDAD GESTACIONAL	RANGO DE PESO ESPERADO
24-27 semanas (6 meses)	0.45-1.45 Kg (1-3 lbs)
28-31 semanas (7 meses)	0.85-2.0 Kg (2-4 lbs)
32-35 semanas (8 meses)	1.3-3.1 Kg (3-7 lbs)
36-39 semanas (9 meses)	2.0-3.7 Kg (4-8 lbs)

- **Duración de lactancia materna exclusiva:** período de cuatro meses o más, durante el cual la

madre alimentó al niño en estudio, exclusivamente con leche materna.

El método utilizado fue la encuesta, cuyo procedimiento fue la entrevista. Para su aplicación se contó con la autorización del Comité de Bioética en Investigación en Salud del HDN y de la jefatura de docencia del HDN. Además se solicitó el

consentimiento de la persona responsable del paciente antes de ser entrevistada.

Se recogieron los datos y se clasificaron según las variables preestablecidas contenidas en la entrevista. Se procesó y analizó la información utilizando Epi Info v.3.3.2. Se calculó la significancia estadística (X^2), y el nivel de asociación mediante el cálculo de los productos cruzados (OR).

RESULTADOS

Tabla N° 1. Factores de riesgo estadísticamente significativos para el desarrollo de asma en niños de dos a doce años. Hospital del Niño. Panamá. Abril a Junio, 2007.

Factores de Riesgo	Asma		Total	X^2	p value	OR
Rinitis Alérgica	Sí	No				
Sí	98	42	140			
No	85	141	226	36,3	0,000000	3,87 IC (95% 2,47-6,07)
HP* Alergia Alimentaria						
Sí	44	16	60			
No	139	167	306	15,6	0,000077	3,30 IC (95% 1,79-6,11)
HF† de Asma						
Sí	136	82	218			
No	47	101	148	33,08	0,000000	3,56 IC (95% 2,29-5,54)
HF† de Atopia						
Sí	88	68	156			
No	95	115	210	4,47	0,034519	1,57 IC (95% 1,03-2,38)
HP* de Neumonía						
Sí	22	3	25			
No	161	180	341	15,5	0,000083	8,2 IC (95% 2,4-27,9)
HP* Bronconeumonía						
Sí	29	4	33			
No	154	179	333	20,8	0,000005	8,4269 IC (95% 2,8 – 24,5)
HP* de Bronquiolitis						
Sí	61	22	83			
No	122	161	283	23,7	0,000001	3,6591 IC (95% 2,13-6,29)
Edad Gestacional						
Sí	44	19	63			
No	139	164	303	11,98	0,000537	2,399 IC (95% 1,83 – 3,94)
Lactancia Materna						
Sí	81	62	223			
No	102	121	143	4,14	0,041799	1,550 IC (95% 1,23 – 1,91)
Total	183	183	366			

*Historia personal

† Historia familiar

Fuente: Datos obtenidos de la encuesta aplicada por los estudiantes de IX semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá. Hospital del Niño. Panamá. Abril a Junio, 2007.

Tabla N° 2. Factores de riesgo no estadísticamente significativos para el desarrollo de asma en niños de dos a doce años. Hospital del Niño. Panamá. Abril a Junio, 2007.

Factores de Riesgo	Asma		Total	X2	p value	OR
Nivel Socioeconómico						
Ingreso <200	Sí	No				
	Sí	64	135			
	No	119	231	0,5751	0,448246	1,179 IC (95% 0,77-4,98)
Ingreso 201-500	Sí	80	150			
	No	103	216	1,130	0,287854	0,7976 IC (95% 0,53-1,21)
Ingreso > 500	Sí	39	81			
	No	144	285	0,1427	0,705621	1,0998 IC (95% 0,25-2,58)
HP* Dermatitis atópica						
	Sí	38	90			
	No	145	276	2,89	0,089246	1,51 IC (95% 0,94-2,45)
Tabaquismo familiar						
	Sí	43	90			
	No	140	276	0,2357	0,627294	1,1252 IC (95% 0,70-1,81)
Bajo peso al nacer						
	Sí	6	9			
	No	177	357	1,025	0,311286	0,4917 IC (95% 0,12-1,94)
Total	183	183	366			

*Historia personal

Fuente: Datos obtenidos de la encuesta aplicada por los estudiantes de IX semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá. Hospital del Niño. Panamá. Abril a Junio, 2007.

Esta muestra estuvo constituida por 366 niños: 200 varones (54,4%) y 166 niñas (45,4%).

DISCUSIÓN

Los niños diagnosticados con rinitis alérgica presentaron 3,87 (IC 95 % 2,47-6,07) veces mayor probabilidad de desarrollar asma. Lo que concuerda con lo observado por Rojas en el 2000,⁵ donde se estableció que el riesgo de padecer asma es tres veces mayor en pacientes que sufren rinitis.

Por otro lado, aquéllos diagnosticados con alergias alimentarias tienen 3,30 (IC 95 % 1,79-6,11) veces mayor probabilidad de desarrollar asma, respecto a quienes no. Ávila y colaboradores,⁹ en el 2005, establecieron que un 6 % de los menores de tres años con alergias alimentarias desarrolló asma secundariamente. Según nuestro estudio, el 73 %

de los niños con historia de alergias alimentarias desarrolló asma. Esta diferencia en valores probablemente se debió a que nuestro universo incluyó niños de dos a doce años de edad y no sólo a menores de tres años.

Niños con antecedentes familiares de asma presentaron 3,56 (IC 95 % 2,29-5,54) veces mayor probabilidad de desarrollar asma. Así mismo, quienes presentaban antecedentes familiares de atopia tenían 1,57 (IC 95% 1,03-2,38) veces mayor probabilidad de desarrollar asma. Los resultados obtenidos para ambas variables son comparables con el estudio realizado en el 2003 por la Sociedad Peruana de Neumología, en el que se calculó un valor de OR de 4,14.¹

Aquéllos con diagnóstico previo de neumonía presentaron 8,2 (IC 95 % 2,4-27,9) veces mayor probabilidad de desarrollar asma. La neumonía juega un papel importante en la aparición del asma, como lo demuestra un estudio realizado en Tucson, Arizona (1999),²¹ en el que los niños que sufrieron neumonía antes del tercer año de vida mostraron una incidencia dos veces mayor de asma (OR = 1,6) a los seis y once años de edad, lo cual concuerda con nuestros resultados.

La probabilidad de desarrollar asma entre los niños con HP de bronconeumonía fue 8,4 (IC 95 % 2,8-24,5) veces mayor, resultando ser nuestro principal factor de riesgo. Según Castro y colaboradores,²¹ en 1999, esta variable formó parte de un conjunto de infecciones de las vías aéreas que representó un riesgo dos veces mayor para el desarrollo de asma; tal como queda demostrado en nuestro estudio, aún cuando fue analizada de forma independiente.

Con respecto a la HP de bronquiolitis, la probabilidad de desarrollar asma fue 3,7 (IC 95 % 2,1-6,3) veces mayor. Se obtuvo resultados similares en un estudio realizado en Suecia, en 2005,²² donde 23 % de los niños que sufrieron infección por virus sincitial respiratorio, que es el principal agente etiológico de la bronquiolitis, desarrolló asma. En nuestro trabajo, el 73 % de los niños con bronquiolitis desarrolló asma.

Para aquéllos con edad gestacional menor de 37 semanas, la probabilidad de desarrollar asma fue 2,4 (IC 95 % 1,83 – 3,94) veces mayor. En el estudio llevado a cabo por la doctora Lucas en el 2004, en Países Bajos,¹⁶ se refiere que el aumento de la vulnerabilidad en niños nacidos prematuramente, pudiera estar relacionado con el pobre desarrollo del tracto respiratorio durante las primeras semanas de vida y, de esta forma, contribuir con el desarrollo de asma.

Por último, la probabilidad de desarrollar asma entre los niños cuyo periodo de lactancia materna exclusiva fue menor de cuatro meses es 1,55 (IC 95 % 1,23 – 1,91) veces mayor, que en niños que la recibieron por más tiempo. Esto coincide con los resultados del estudio realizado en 1999 por Oddy,¹⁸

donde se demostró que la introducción de otra leche antes de los cuatro meses estuvo asociada con una mayor frecuencia de diagnóstico médico de asma (OR = 1,25; IC 95 % 1,02 – 1,52).

El nivel socioeconómico, tabaquismo familiar, HP de dermatitis atópica, y bajo peso al nacer no fueron estadísticamente significativas por lo que no se valoró su nivel de asociación con el desarrollo de asma. Las dos primeras pudieron haber sido afectadas por el recelo del acompañante adulto para comunicar estos datos.

Los resultados atribuibles a la variable HP de dermatitis atópica difieren de los obtenidos por Fernández y colaboradores en Murcia,⁷ en el 2004, donde los individuos que la presentaron mostraron un riesgo 3,85 (IC 95 % 2,74-5,42) veces mayor de desarrollar asma.

Los resultados correspondientes a la variable bajo peso al nacer no son comparables con los propios de Vrijlandt y colaboradores¹⁷ en el 2006, donde la tasa de asma fue tres veces mayor en los infantes de bajo peso al nacer en relación con los de adecuado peso al nacer.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los niños con HP de: bronconeumonía, neumonía, rinitis alérgica, bronquiolitis, alergia alimentaria; HF de: asma, atopia; edad gestacional y lactancia materna exclusiva menor de cuatro meses presentan mayor riesgo de desarrollar asma. Estos hallazgos nos permiten sugerir medidas de prevención que disminuyan tales riesgos, como la vacunación contra el neumococo y la promoción de lactancia materna exclusiva mayor o igual a cuatro meses.

RECONOCIMIENTOS

A todas las personas que colaboraron de una u otra forma con la realización de este proyecto de investigación, en especial al Dr. Alfredo Moltó, Dr. Francisco Lagrutta, Dra. Virginia Díaz, Dr. Marco Donato y Dra. Claude Vergés de López, por su valiosa intervención. Y se le agradece al Comité de Bioética e Investigación del Hospital del Niño por permitarnos llevar a cabo nuestra investigación.

REFERENCIAS

1. Lozada A, Hilaraca S. Factores de riesgo en niños que asisten al Programa de control de Asma del Hospital III Yanahuara Essalud-Arequipa. *Enfermedades del Tórax*. 2003; 46 (2): 118-125.
2. World Health Organization. Asthma. Fact sheet N°307 August 2006.
3. Organización Panamericana de la Salud. El asma en niños de áreas urbanas. *Rev Panam Salud Publica*. Washington. 1997; 2 (2).
4. Vergès C. Asma y medio ambiente. *Revista del Hospital del Niño, Panamá*. 2003; 19 (2): 11-19.
5. Rojas A. Factores de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas. *Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología*. 2000; 9 (3):67-75
6. Wood R. Pediatric Asthma. *JAMA*. 2002; 288:745-747.
7. Fernández-Mayoralas DM, JM Martín Caballero JM, García-Marcos Álvarez L. Asociación entre dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma en escolares de 13 y 14 años. *An Esp Pediatr*. 2004; 60 (3): 236 – 242.
8. University of Oklahoma. Recent studies link asthma with obesity both in women and in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (1): 93.
9. Ávila Castañón L, Hidalgo Castro E, Navarro B, Sienna Monge JJ. Alergia a la proteína de la leche de vaca. *Revista Alergia México* 2005; 52(5): 206-212.
10. Hancox RJ, Milne BJ, Taylor DR, Greene JM, Cowan JO, Flannery EM, et al. Relationship between socioeconomic status and asthma: a longitudinal cohort study. *Thorax*. 2004; 59:376-380.
11. Platts-Mills, T. A. E. 1997. Asthma among inner city children. *Pediatr. Pulmonol*. 1997; 24: 231-233
12. Panamá en Cifras, 2001-2005. Disponible en: <http://www.contraloria.gob.pa/dec/>
13. Committee on Environmental Hazards. Involuntary Smoking—A Hazard to Children. *PEDIATRICS*. 1986; 77(5): 755-757.
14. Matthews TJ. Smoking during pregnancy in the 1990s. *Natl Vital Stat Rep*. 2001; 49 :1 –14
15. Strachan D, Cook D. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998; 53:204-212.
16. Lucas J, Inskip H, Godfrey K, Foreman C, Warner J, Gregson R, et al. Small Size at Birth and Greater Postnatal Weight Gain. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:534-540.
17. Vrijlandt E, Gerritsen J, Boezen M, Grevink R, Duiverman E. Lung Function and Exercise Capacity in Young Adults Born Prematurely. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006; 173: 890-896.
18. Oddy W, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ*. 1999; 319: 815- 819.
19. Sears M, Greene J, Willan A, Taylor D, Flannery E, Cowan J, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002; 360: 901-7.
20. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. 2001; 56:192 –197
21. Castro Rodríguez J, Holberg C, Wright A, Halonen M, Taussig L, Morgan W, et al. Association of Radiologically Ascertained Pneumonia Before Age 3 yr with Asthmalike Symptoms and Pulmonary Function During Childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159 (6):1891-1897.
22. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and Immunoglobulin E Antibodies After Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Prospective Cohort Study With Matched Controls. *PEDIATRICS*. 2005; 95(4):500-505.
23. Per N, Per M, Jouni J, Jaakkola K. Early Respiratory Infections and Childhood Asthma. *PEDIATRICS*. 2000; 106 (3):38.
24. Baeza M, Albertos, N. Prevalencia de asma en niños de Mérida, Yucatán. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 1997; 2 (5).
25. Celendón JC, Soto-Quiros ME, Silverman EK., Hanson LA, Weiss, ST. Risk Factors for Childhood Asthma in Costa Rica. *Chest*. 2001;120:785-790.
26. Battaglia FC, Lubchenco, LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967; 71:159.