



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA-ISC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

ANA LUCÍA MONCAYO BENALCÁZAR

**FACTORES AMBIENTALES, NUTRICIONALES Y DE ESTILO DE
VIDA ASOCIADOS CON ASMA Y ATOPIA EN UNA ÁREA RURAL
DE ECUADOR**

Salvador-Bahia
2011

ANA LUCÍA MONCAYO BENALCÁZAR

FACTORES AMBIENTALES, NUTRICIONALES Y DE ESTILO DE VIDA ASOCIADOS CON ASMA Y ATOPIA EN UNA ÁREA RURAL DE ECUADOR

Tesis presentada al Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva - ISC, Universidade Federal de Bahia, como requisito parcial para la obtención del título de Doctor en Salud Pública área de concentración Epidemiología.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Lima Barreto

Salvador-Bahia
2011

Ficha Catalográfica
Elaboração: Biblioteca do Instituto de Saúde Coletiva

B456f Benalcázar, Ana Lucia Moncayo.

Factores ambientales, nutricionales y de estilo de vida asociados con asma y atopia em uma zona rural de Ecuador / Ana Lucia Moncayo Benálcazar. – Salvador: A.L.M.Benálcazar, 2011.

143 f.

Orientador(a): Prof^o. Dr^o. Mauricio Lima Barreto.

Tese (doutorado) - Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Asma. 2. Hipersensibilidad. 3. Infecciones Parasitárias. 4. Geohelminthos.
5. Ecuador. I. Título.

CDU 616

ANA LUCÍA MONCAYO BENALCÁZAR

FACTORES AMBIENTALES, NUTRICIONALES Y DE ESTILO DE VIDA ASOCIADOS CON ASMA Y ATOPIA EN UNA ÁREA RURAL DE ECUADOR

Banca examinadora:

Prof. Dr. Mauricio Lima Barreto- Orientador
Instituto de Saúde Coletiva (ISC) -Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Prof. Philip J. Cooper
Colegio de Ciencias de la Salud – Universidad San Francisco de Quito (USFQ)

Prof. Álvaro A. Cruz
Faculdade de Medicina- Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Prof. Emanuel S. Cavalcanti Sarinho
Departamento Materno-Infantil – Univeridade Federal da Bahia (UFBA)

Prof^a. Ana Marlúcia Oliveira Assis
Escola de Nutrição -Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Salvador-Bahia
2011

DEDICATORIA

*A
Mis padres, hermana y sobrinas por su apoyo incondicional.
Carlos por su amor y por ser compañero en todo momento*

AGRADECIMIENTOS

Primeramente me gustaría agradecer a Dios por haberme permitido cumplir mis metas profesionales y personales.

Agradezco de forma especial a los niños que participaron en este estudio y a sus padres por su indispensable colaboración para la realización de este trabajo.

A mi familia, en especial a mis padres Edith y Alfonso, por su cariño, apoyo constante y por haber sido ejemplo de superación.

A mi esposo Carlos, por su cariño, compañía, apoyo incondicional, su paciencia en los momentos difíciles y por comprender mis ausencias.

A mi orientador, Prof. Dr. Mauricio L. Barreto, por su acogida, incentivo, ejemplo de profesionalismo y por su valiosa contribución a este trabajo.

Al Prof. Dr. Philip Cooper, por su constante apoyo en mi formación profesional y por su valioso aporte y ayuda para la realización de este trabajo.

A la Prof^a. Laura Rodrigues, por su valiosa ayuda y guía en el análisis de los datos durante mi estadía en el “London School of Hygiene and Tropical Medicine”.

Al Programa SCAALA (Cambios sociales, alergia y asma en América Latina), la Wellcome Trust, CAPES y CNP-q por el apoyo financiero.

Al Instituto de Salud Colectiva por la infraestructura, la calidad de sus profesores e investigadores y la eficiencia de sus funcionarios.

A todo el equipo de SCAALA-Ecuador, Dra. Martha Chico, Maritza V., Pablo, Rommy, Silvia, Gisela, Isabel, Alejandro, Priscela por su amistad y su aporte valioso en el trabajo de campo.

A todo el equipo de SCAALA-Brasil, Prof^a. Neuza, Prof^a. Darci, Prof. Alvaro, Sheila, Matilde, Silvana, Leticia, Leila, Rosmaire, Carlos T., Agostino, Nivea, Renata, Camila, Caroline, Lene, Orlane por su amistad y su aporte valioso en la realización de este trabajo.

A todo el grupo del Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis en el Ecuador, Dr. Eduardo Gómez, Hugo, Raquel, Margarita, Anabel, Sandra, Magui y los promotores de salud por su colaboración en el trabajo de campo.

A mis colegas de doctorado y amigos, Annelise, Davide, Shirley, Matilde, Leticia, Elsa, Paula, Deborah, Joilda, Sonia, Rosicar, Ernesto, Gisel, Leonardo, Yeimi, Lenaldo, Ana Cristina, Yukari por los especiales momentos compartidos, por su amistad y solidaridad.

Muchas gracias por haber contribuido con esta experiencia enriquecedora y gratificante tanto en lo humano como en lo profesional.

Resumen

El objetivo de este estudio fue investigar el efecto de los factores ambientales, antropométricos y de estilo de vida en asma y atopia en una zona rural de Ecuador. Fue realizado un estudio transversal a partir del cual se identificaron los niños y adolescentes que presentaron y no presentaron silbido en el último año para ser incluidos en un estudio caso-control. Inicialmente, un estudio exploratorio fue realizado para identificar si distintos factores (socioeconómicos, ambientales, familiares, de estilo de vida, infecciones por geohelminos) estarían asociados con silbido atópico y no atópico en esta zona rural. Los resultados mostraron que silbido no atópico es el fenotipo más común en esta zona y se observó un patrón diferente de factores de riesgo para silbido atópico y no atópico, lo que podría sugerir que distintos mecanismos subyacentes podrían estar involucrados. Varios estudios en zonas rurales y urbanas pobres de América Latina han demostrado que el asma no es mayormente atribuido a atopia. Igualmente una disociación entre IgE específica para alérgenos y prueba de reactividad cutánea ha sido observada; por tanto, surgió la hipótesis que en nuestra población, las infecciones por geohelminos, podrían estar modificando estas asociaciones. Los resultados resaltan una compleja relación entre helmintos, asma y atopia. Se observó que la asociación entre los marcadores de atopia fue más débil en los sujetos con presencia de sensibilización a *Ascaris* y la asociación entre prueba cutánea y silbido se atenuó en los sujetos con infección activa por *Ascaris* y/o *Trichuris*. Adicionalmente, IgE anti-*Ascaris*, pero no infección activa, incrementó el riesgo de silbido independientemente de IgE específica para alérgenos. Finalmente, una nueva hipótesis sugiere que la adopción de nuevos estilos de vida estaría llevando a un incremento de asma y atopia. Así, se decidió estudiar exceso de peso por ser considerado un marcador de recientes cambios en los patrones de estilos de vida y que a su vez estaría asociado con asma y atopia. La presencia de prueba cutánea e IgE específica para alérgenos fue 1,85 y 2,20 veces mayor en niños con exceso de peso que en niños eutróficos/déficit, respectivamente. Sin embargo, el efecto en silbido fue por medio de un mecanismo no atópico. A pesar de que estos resultados necesitan ser confirmados con estudios longitudinales, sin duda contribuirán para un mejor entendimiento de los mecanismos del asma no atópica en las aéreas rurales que hasta el momento han sido poco comprendidos.

Palabras clave: silbido, asIgE, reactividad cutánea, geohelminos, exceso de peso, Ecuador

Resumo

O objetivo deste estudo foi investigar a influência de fatores ambientais, antropométricos e de estilo de vida em asma e atopia em uma área rural do Equador. Foi conduzido um estudo transversal, a partir do qual foram identificadas crianças e adolescentes, com e sem chiado no peito no último ano, para serem incluídas no estudo caso-controle. Inicialmente, um estudo exploratório foi realizado para identificar se diferentes fatores (socioeconômicos, ambientais, familiares, estilo de vida, infecção por helmintos) estariam associados com sibilos atópicos e não-atópicos na área rural. Os resultados mostraram que o sibilos não-atópico foi o fenótipo mais comum nesta área, e foi observado um padrão diferente de fatores de risco para sibilância atópica e não-atópica, o que pode sugerir que diferentes mecanismos podem estar envolvidos. Vários estudos nas áreas rurais e urbanas pobres na América Latina têm reportado que a asma não é atribuída a atopia. Da mesma forma, uma dissociação entre a IgE específica e reatividade ao teste cutâneo tem sido observada. Assim, testamos a hipótese de que na nossa população, infecções por helmintos, poderiam estar modificando estas associações. Os resultados mostram uma relação complexa entre helmintos, asma e atopia. Notou-se que a associação entre os marcadores de atopia foi mais débil nos indivíduos com presença de sensibilização para *Ascaris*, e a associação entre o teste cutâneo e sibilos, foi atenuada em indivíduos com infecção ativa com *Ascaris* e / ou *Trichuris*. Adicionalmente a IgE anti-*Ascaris*, mas não infecção ativa, incrementou o risco de sibilos, independentemente de IgE específica a alérgenos. Finalmente, uma nova hipótese sugere que a adoção de novos estilos de vida estaria conduzindo a um aumento da asma e atopia. Assim, estudou-se excesso de peso, por ser considerado um marcador de recentes mudanças nos padrões de vida e que, por sua vez, estaria associado com asma e atopia. A presença de teste cutâneo e IgE específica a alérgenos foi de 1,85 e 2,20 vezes maior em crianças com excesso de peso do que em crianças eutróficas/déficit, respectivamente. No entanto, o efeito em sibilos foi decorrente de um mecanismo não-atópico. Embora esses resultados precisem ser confirmados por estudos longitudinais, certamente contribuirão para uma melhor compreensão dos mecanismos da asma não-atópica nas áreas rurais, que tem sido muito pouco compreendidos.

Palavras-chaves: sibilos, IgE específica para alérgenos, reatividade cutânea, geohelmintos, excesso de peso, Equador

Abstract

The aim of this study was to investigate the effect of environmental, anthropometric and lifestyle factors on asthma and atopy in a rural area of Ecuador. We carried out a cross-sectional study in order to identify children and adolescents with and without wheeze in the past year to be included in a case-control study. Initially, an exploratory study was conducted to identify if different factors (socioeconomic, environmental, family, lifestyle, helminth infection) would be associated with atopic and non-atopic wheeze in this rural area. The results showed that non-atopic wheezing phenotype is more common in this area and a different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing were observed. This result might suggest that different underlying mechanisms might be involved. Some studies in rural and urban poor areas in Latin America have shown that asthma is not mostly attributed to atopy. Similarly, dissociation between allergen-specific IgE and skin test reactivity has been observed, so we tested the hypothesis that in our population, helminth infections may be modifying these associations. The results highlight a complex relationship between helminths, asthma and atopy. It was noted that the association between markers of atopy was weaker in patients with presence of sensitization to *Ascaris* and the association between skin test and wheeze was attenuated in subjects with active infection with *Ascaris* and / or *Trichuris*. Additionally, anti-*Ascaris* IgE, but no active infection, increased risk of wheeze regardless of specific IgE to allergens. Finally, a new hypothesis suggests that the adoption of new lifestyles would be leading to an increase in asthma and atopy. Thus, we decided to study overweight as a marker of recent changes in lifestyle patterns which in turn would be associated with asthma and atopy. The presence of skin test and specific IgE to allergens was 1.85 and 2.20 times higher in children with overweight than in children with normal weight /deficit. However, the effect on wheeze was through a non-atopic mechanism. Although these results need to be confirmed by longitudinal studies, they will certainly contribute to a better understanding of the mechanisms of non-atopic asthma in rural areas which have been poorly understood.

Key words: wheeze, allergen-specific IgE, skin test reactivity, geohelminths, overweight, Ecuador.

LISTA DE TABLAS

	Páginas
Artículo 1: Factores de riesgo asociados con asma atópica e no atópica en una área rural de Ecuador.	
Tabla 1	Características de la población de estudio de niños escolares 19
Tabla 2	Factores de riesgo para reactividad cutánea para alérgenos 21
Tabla 3	Factores de riesgo para silbido en los últimos 12 meses 23
Tabla 4	Factores de riesgo para asma atópica y no atópica 25
Artículo 2: Efecto de la edad y de las infecciones por geohelminintos en las asociaciones entre IgE específica para alérgenos, prueba de reactividad cutánea y silbido: un estudio caso-control	
Tabla 1	Niveles de IgE, prueba cutánea e infecciones por geohelminintos en casos asmáticos y controles no asmáticos (N=376) 51
Tabla 2	Asociaciones de silbido reciente con IgE específico para alérgenos, prueba cutánea para ácaro y cucaracha e IgE para <i>Ascaris</i> . 53
Tabla 3	Asociación de silbido con IgE específica para alérgenos (asIgE) y prueba de reactividad cutánea para ácaro y cucaracha, estratificado por la presencia de marcadores de infección, <i>Ascaris</i> y/o <i>Trichuris</i> e IgE anti- <i>Ascaris</i> . 55
Tabla 4	Asociación de IgE específica para alérgenos (asIgE) y prueba de reactividad cutánea para ácaro y cucaracha, estratificado por la presencia de marcadores de infección, <i>Ascaris</i> y/o <i>Trichuris</i> e IgE anti- <i>Ascaris</i> . 56
Tabla 5	Asociaciones de los marcadores de infección por geohelminintos con silbido reciente, prueba de reactividad cutánea e IgE específica para ácaro del polvo y cucaracha. 57
Artículo 3: Asociación de exceso de peso con silbido, broncoespasmo inducido por ejercicio y atopia en un área rural de Ecuador.	
Tabla 1	Características de la población de estudio (N=809) 83
Tabla 2	Características antropométricas de casos y controles de acuerdo a edad y sexo (N=809) 85
Tabla 3	Medias do score-Z de IMC de acuerdo con silbido reciente, silbido severo, BIE y atopia. 86
Tabla 4	Asociación de exceso de peso con silbido reciente, silbido severo y BIE, atopia 87
Tabla 5	Asociación de exceso de peso con silbido atópico y no atópico 88
Tabla 6	Asociación entre exceso de peso y marcadores de atopia estratificado por salario familiar mensual y sexo. 89

LISTA DE FIGURAS

	Páginas
Artículo 2: Efecto de la edad y de las infecciones por geohelminthos en las asociaciones entre IgE específica para alérgenos, prueba de reactividad cutánea y silbido: un estudio caso-control	
Figura 1	Diagramas de Venn proporcionales para la superposición entre prueba cutánea e IgE específica para ácaro y cucaracha en casos con silbido y controles sin silbido por grupos de edad (N=376) 58
Artículo 3: Asociación de exceso de peso con silbido, broncoespasmo inducido por ejercicio y atopia en un área rural de Ecuador.	
Figura 1	Prevalencia de exceso de peso de acuerdo con silbido reciente y estratificado por sexo: A. Hombres y B. Mujeres 90

LISTA DE SIGLAS

asIgE	IgE específica para alérgenos
BIE	Broncoespasmo Inducido por Ejercicio
DE	Desvío estándar
FAP	Fracción Atribuible Poblacional
FEM	Flujo Espiratorio Máximo
Hpg	Huevos por gramo de heces
IC	Intervalo de confianza
IgE	Inmunoglobulina E
IL	Interleucina
IMC	Índice de Masa Corporal
INF-γ	Interferon-gamma
ISAAC	<i>International Study in Asthma and Allergy in Childhood</i>
KU/l	Kilo unidades por litro
MG	Media geométrica
OR	<i>Odds Ratio</i>
SCAALA	<i>Social Changes Asthma and Allergies in Childhood</i>
Th2	Linfocitos T de ayuda tipo 2
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral-alfa

ÍNDICE

	Páginas
Presentación	1
1.0 Factores de riesgo asociados con asma atópica y no atópica en una área rural de Ecuador.	5
1.1 Resumen	6
1.2 Abstract	7
1.3 Introducción	8
1.4 Métodos	9
1.5 Resultados	12
1.6 Discusión	14
1.7 Tablas	19
1.8 Referencias	27
2.0 Efecto de la edad y de las infecciones por geohelmintos en las asociaciones entre IgE específica para alérgenos, prueba de reactividad cutánea y silbido: un estudio caso-control	30
2.1 Resumen	31
2.2 Abstract	33
2.3 Introducción	34
2.4 Métodos	35
2.5 Resultados	40
2.6 Discusión	44
2.7 Tablas	51
2.8 Figuras	58
2.9 Referencias	59
3.0 Asociación de exceso de peso con silbido, broncoespasmo inducido por ejercicio y atopia en un área rural de Ecuador.	64
3.1 Resumen	65
3.2 Abstract	67
3.3 Introducción	68
3.4 Métodos	69
3.5 Resultados	75
3.6 Discusión	77
3.7 Tablas	83
3.8 Figuras	90
3.9 Referencias	91
4.0 Consideraciones Finales	96
5.0 Referencias (Introducción)	99
6.0 Anexos	100
Anexo 1- Artículo 1 publicado en revista internacional	101

Anexo 2- Cuestionario estudio transversal (SCAALA)	109
Anexo 3- Cuestionario screening para casos y controles	123
Anexo 4- Cuestionario estudio caso-control (SCAALA)	124
Anexo 5- Consentimiento escrito	134
7.0 Apéndice	139

PRESENTACIÓN

El estudio descrito a continuación trata sobre los efectos de factores ambientales, antropométricos y de estilo de vida en el riesgo de asma y atopía en niños y adolescentes de una zona rural de Ecuador. El Ecuador es un país en desarrollo con un ingreso per cápita bajo-medio y un producto interno bruto estimado de \$8.000 dólares para el año 2010.[1] La población total es de 14'306.000 (2010) con una tasa anual de crecimiento de 1,2% (1998-2008).[2] Ha existido en los últimos años un gran incremento en la población urbana de 42% al 65% durante el periodo de 1975 al 2000 y está proyectado alcanzar un 76% para el año 2015.[3] La incidencia de pobreza a nivel nacional a junio del año 2010 fue de 33,0% (a nivel urbano 22,9% y a nivel rural 52,9%) y el analfabetismo en personas mayores de 15 años fue estimado en 9,1%.[4] En cuanto a indicadores de salud, la tasa de mortalidad en menores de un año se estimó en 21 por 1.000 nacidos vivos (2008), siendo uno de los países de América Latina con las tasas más altas, solo por debajo de Perú, Paraguay y Bolivia. La esperanza de vida al nacer fue de 73 años para el año 2008.[2]

Fueron definidas las preguntas de investigación de este estudio en base a nuestro entendimiento del asma como una entidad compleja con diferentes fenotipos, diferentes mecanismos biológicos, con etiología multifactorial, que involucra factores sociales, medioambientales y biológicos que se desarrollan en interacción con la genética del huésped. La identificación de estos factores contribuirá con información para la elaboración de eficientes estrategias de prevención y control las cuales han sido principalmente desarrolladas en base a los resultados de estudios realizados en países industrializados.

Este estudio está inserido en el programa SCAALA (“Social Changes, Asthma, and Allergy in Latin America”) conducido en Ecuador (Esmeraldas) y Brasil (Salvador). Esta colaboración tiene por objetivo esclarecer los mecanismos biológicos y sociales que actúan como mediadores del efecto de los cambios demográficos y de estilo de vida en la frecuencia de atopía, asma y otras enfermedades alérgicas.[5, 6]

El asma y otras condiciones alérgicas relacionadas son las enfermedades crónicas más comunes en la infancia en los países desarrollados. Sin embargo, hay datos recientes

mostrando cierta estabilización y hasta un declive en la evolución de la prevalencia de asma en estos países.[7] Por otro lado, en América Latina se ha observado que esta enfermedad está en aumento, presentando elevadas prevalencias en las áreas pobres de las zonas urbanas, mientras que las áreas rurales han sido reportadas como factores de protección para asma y atopía.[8] Por tanto, la investigación de los factores asociados con el ambiente urbano y los factores de protección asociados con la residencia rural pueden brindar importantes informaciones en el sentido de identificar intervenciones potencialmente útiles.

A pesar de que varios estudios han demostrado que el fenotipo no atópico es la forma más común de asma en América Latina,[7] existe poco conocimiento sobre sus características inmunopatológicas y mecanismos etiológicos. Así, la investigación epidemiológica sobre las causas del asma atópica e no atópica podrá ofrecer importante información sobre los mecanismos subyacentes a los diferentes fenotipos. Además, permitirá el diseño de nuevas estrategias de prevención y tratamiento que, en la actualidad, casi enteramente han sido centradas en el asma alérgica.

En los últimos años se ha colocado mucho énfasis en el papel de los factores asociados con la higiene para intentar explicar el aumento del asma y atopía. Sin embargo, debido a la gran proporción de asma que no está asociada a atopía en los países en desarrollo y a alta prevalencia de asma en las áreas urbanas pobres de América Latina, es cuestionable si la hipótesis de higiene por sí sola puede explicar estos hechos.[7] Las infecciones por helmintos, especialmente, por *Ascaris lumbricoides*, son probablemente los mejores representantes de una higiene no adecuada, entre varios de los factores que afectan a las poblaciones pobres. A pesar de que las infecciones por geohelmintos han sido consideradas como un efecto protector para asma y atopía en varios países del mundo,[9] en América Latina, las infecciones por *Ascaris* parece que no cumplen ese papel.[10, 11] Más aún, los resultados de los estudios investigando estas asociaciones sugieren una compleja relación entre infección por helmintos, atopía e hiperreactividad bronquial que necesita ser esclarecida tanto por estudios experimentales como por estudios epidemiológicos.

Una explicación alternativa para el incremento de asma en la región sugiere la influencia de los procesos de urbanización, migración y desarrollo económico que traen

como consecuencia la adopción de estilos de vida modernos.[8] Este nuevo estilo de vida incluye cambios en la dieta, ambiente doméstico (ej. alfombras, aire acondicionado, disminución de la ventilación), la frecuencia de infecciones, reducción del tamaño de la familia, del tamaño del crecimiento fetal, mayor uso de vacunas y antibióticos, tabaquismo, estrés, sedentarismo, entre otros. Estos procesos también estarían afectando las áreas rurales, donde existen cambios rápidos en el ambiente natural, la habitación e redes sociales, bien como en los padrones de trabajo y empleo. Se considera que este conjunto de cambios sociales y ambientales podrían direccionar el sistema inmunitario de los niños en la misma dirección. Conocer cuál es la dirección y cuáles son los componentes de este conjunto que serian los responsables, requiere que mejores teorías etiológicas sean desarrolladas.

Uno de los cambios más evidentes observados en los países en desarrollo es el reemplazo de las dietas tradicionales por alimentos ricos en grasas saturadas, azúcar y comidas refinadas, así como también modificaciones en los patrones de actividad física. El efecto más obvio de esos cambios se ve reflejado en el incremento de sobrepeso/obesidad. Se consideró importante el hecho de investigar el efecto de exceso de peso en asma debido a que este problema nutricional podría ser considerado como un marcador de los recientes cambios en los estilos de vida. Anteriormente, el exceso de peso había sido asociado con residencia urbana, alto nivel de educación y alto nivel socio-económico. Sin embargo, datos recientes sugieren que este patrón parece estar cambiando hacia las poblaciones pobres con el incremento de la urbanización y desarrollo económico.[12] No está totalmente establecido el papel de los factores nutricionales y antropométricos en la ocurrencia o en la prevención de asma y alergia y la mayoría de los estudios se han basado principalmente en países industrializados.

Este estudio fue dividido en tres artículos independientes pero complementares con el objetivo de promover informaciones en diferentes áreas:

Artículo 1: Factores de riesgo asociados con asma atópica e no atópica en una área rural de Ecuador. Este artículo se encuentra ya publicado en la Revista *Thorax*, como puede ser observado en el anexo 2.

Artículo 2: Efecto de la edad y de las infecciones por geohelminthos en las asociaciones entre IgE específica para alérgenos, prueba de reactividad cutánea y silbido: un estudio caso-control.

Artículo 3: Asociación de exceso de peso con silbido, broncoespasmo inducido por ejercicio y atopia en un área rural de Ecuador.

A continuación se describen los artículos de acuerdo con la estructura convencional: Introducción, Métodos, Resultados, Discusión, Referencias bibliográficas y tablas/gráficos. Las consideraciones finales se encuentran al final de este volumen, seguidas de los anexos y el apéndice.

1.0 ARTICULO 1

Factores de riesgo asociados con asma atópica y no atópica en una área rural de Ecuador*

*ANEXO 2:

Moncayo, A.L., et al., *Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador*. Thorax, 2010. **65**(5): p. 409-16.

1.1. Resumen

Introducción: El asma se ha convertido en un importante problema de salud pública en las poblaciones urbanas en América Latina. Los datos epidemiológicos sugieren que una minoría de los casos de asma en América Latina podrían estar asociados a sensibilización alérgica y que otros mecanismos que causan el asma han sido pasados por alto. El objetivo del presente estudio fue investigar los factores de riesgo para silbido atópico y no atópico en niños escolares.

Métodos: Un estudio transversal fue realizado entre 3.960 niños de 6 a 16 años que viven en comunidades rurales afro-ecuatorianas en la provincia de Esmeraldas en Ecuador. Las enfermedades alérgicas y factores de riesgo fueron evaluados por medio de un cuestionario y la sensibilización alérgica por el test de reactividad cutánea para 7 diferentes alérgenos.

Resultados: Un total de 390 (10,5%) niños presentaron silbido en los últimos 12 meses de los cuales 14,4% tenían al menos una prueba cutánea positiva. La fracción atribuible poblacional para silbido reciente relacionado con atopia fue de 2,4%. Alta carga parasitaria de *T. trichiura* fue fuerte e inversamente asociada con silbido atópico. Silbido no atópico se asoció positivamente con síntomas alérgicos de la madre y el sedentarismo (ver la televisión > 3 horas/día), pero inversamente asociado con la edad y el orden de nacimiento.

Conclusiones: El presente estudio mostró un predominio de silbido no atópico en comparación con silbido atópico entre los escolares que viven en una región rural pobre de América Latina. Distintos factores de riesgo estuvieron asociados con los dos fenotipos de silbido lo que podría indicar diferentes mecanismos causales. Las futuras estrategias de prevención en estas poblaciones tendrían que estar dirigidas a las causas de silbido no atópico.

Palabras clave: silbido, atopia, niños, factores de riesgo, Ecuador

1.2. Abstract

Background: Asthma has emerged as an important public health problem of urban populations in Latin America. Epidemiological data suggest that a minority of asthma cases in Latin America may be associated with allergic sensitization and that other mechanisms causing asthma have been overlooked. The aim of the present study was to investigate risk factors for atopic and non-atopic asthma in school-age children.

Methods: A cross-sectional study was conducted among 3,960 children aged 6 to 16 years living in Afro-Ecuadorian rural communities in Esmeraldas province in Ecuador. Allergic diseases and risk factors were assessed by questionnaire and allergic sensitization by allergen skin prick reactivity.

Results: A total of 390 (10.5%) children had wheeze within the previous 12 months of whom 14.4% had at least one positive skin test. The population attributable fraction for recent wheeze associated with atopy was 2.4%. Heavy *T. trichiura* infections were strongly inversely associated with atopic wheeze. Non-atopic wheeze was positively associated with maternal allergic symptoms and sedentarism (watching television (>3hours/day)) but inversely associated with age and birth order.

Conclusions: The present study showed a predominance of non-atopic compared to atopic wheeze among school children living in a poor rural region of tropical Latin America. Distinct risk factors were associated with the two wheeze phenotypes and may indicate different causal mechanisms. Future preventive strategies in such populations may need to be targeted at the causes of non-atopic wheeze.

Key words: wheeze, atopy, children, risk factors, Ecuador

1.3.Introducción

Se estima que 300 millones de personas sufren de asma en todo el mundo. Se ha observado que la prevalencia ha aumentado en las últimas décadas entre los niños que viven en los países industrializados,[1] pero también se ha visto un aumento en los países en desarrollo lo que podría estar vinculado a los cambios ambientales asociados con la urbanización y la adquisición de un "moderno" estilo de vida.[1,2] El estudio multicéntrico ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) Fase III estimó un incremento anual en la prevalencia de silbido reciente de 0,32% entre los adolescentes de 13-14 años en los 15 centros en nueve países de América Latina.[3]

La atopía es un factor de riesgo reconocido para el asma en muchos estudios epidemiológicos. La proporción de asma atribuible a atopía en niños se ha estimado en un 38%, pero existe una variación considerable entre los estudios (25% - 63%).[4] La fase II del estudio ISAAC mostró que la fracción poblacional de asma atribuible a atopía difería mucho entre los países de acuerdo al desarrollo económico, siendo 40,7% en los centros de estudio de los países de ingreso económico alto y el 20,3% en los centros de los países con bajo ingreso económico.[5]

El fenotipo no atópico parece ser la presentación más común del asma infantil en las poblaciones latinoamericanas.[5-7] Los centros del estudio ISAAC fase II en América Latina informaron que sólo el 11% del asma se atribuye a atopía.[5] Estos datos sugieren que una minoría de los casos de asma en América Latina puede estar asociada a sensibilización alérgica.[4]

Estudios epidemiológicos en Europa han mostrado distintos patrones de factores de riesgo para el asma atópica y no atópica en niños y adolescentes:[8-11] Asma atópica se asoció positivamente con otros síntomas alérgicos[8] y el asma en los hermanos,[8] pero se asoció inversamente con la presencia de mascotas dentro de casa;[9] el asma no atópica se asoció positivamente con infecciones respiratorias recurrentes a los 2 años de edad,[8] otras infecciones en los primeros años de vida, tales como otitis media y croup,[10] humedad en el hogar [9] o presencia de moho, [11] tabaquismo materno, [9,11] la lactancia materna por menos de 3 meses [9] y exposición a mascotas durante el primer año de vida.[10] Tanto el asma atópica como no atópica se asociaron positivamente con una

historia familiar de asma, [8-11] sexo masculino [8,9,11] y un alto índice de masa corporal.[10] Un estudio reciente realizado con niños de una comunidad urbana pobre en el sur de Brasil sugirió que la bronquiolitis antes de la edad de 2 años y la infección por *Ascaris lumbricoides* fueron factores de riesgo para el asma no atópica.[7]

Distintos patrones de factores de riesgo para el asma atópica y no atópica pueden indicar fenotipos distintos con diferentes mecanismos causales subyacentes. Por tanto, la identificación de estos factores puede proporcionar nueva información sobre los potenciales mecanismos causales y permitirá formular efectivas estrategias de salud pública para la prevención del asma. El objetivo del presente estudio fue investigar los factores de riesgo para asma atópica y no atópica en niños escolares que viven en una zona rural tropical del Ecuador.

1.4. Métodos

Área y población de estudio

El estudio se llevó a cabo en niños en edad escolar que asisten a escuelas rurales en las comunidades afro-ecuatorianas en los distritos de Eloy Alfaro y San Lorenzo, en la provincia de Esmeraldas, en el noreste de Ecuador. Las características de la zona de estudio y la población se han descrito en detalle en una publicación anterior.[12] Brevemente, esta provincia se encuentra a una altura bajo los 100 mt. sobre el nivel del mar, presentando un clima húmedo tropical con una temperatura promedio de 25°C. Las principales actividades económicas son la industria del petróleo, el turismo, la extracción de madera y el aceite de palma africana. Esta provincia es considerada como una de las regiones más pobres del país con un ingreso per cápita por debajo del promedio nacional.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal en niños de 6-16 años para estimar la frecuencia de atopía y enfermedades alérgicas e identificar factores de riesgo en las poblaciones rurales. Una muestra de conveniencia de 58 comunidades dentro de los dos distritos estudiados fue

seleccionada. Censos actualizados anualmente se utilizaron para identificar a los niños en edad escolar en cada comunidad. El estudio se llevó a cabo en las comunidades pequeñas (<250 alumnos en las escuelas de la comunidad) y con las mismas actividades económicas (agricultura, la caza y la tala de bosques). La media del tamaño de la comunidad fue de 68,3 (rango: 15 a 230) niños.

Colecta de datos

Cuestionario

Los datos fueron recolectados entre marzo de 2005 y mayo de 2007. El cuestionario fue modificado a partir del cuestionario del estudio ISAAC fase II, traducido al español y ampliamente validado. A través de este cuestionario se colectó información sobre enfermedades alérgicas y factores de riesgo como se describe en una publicación anterior.[12] Se administró el cuestionario a los padres o al representante en presencia del niño.

Prueba de Reactividad Cutánea

La sensibilización alérgica se midió mediante el test de reactividad cutánea con 7 extractos alérgicos (Greer Laboratories Inc., Lenoir, NC, USA): acaro del polvo (*D. pteronyssinus/farinae*), cucaracha americana (*P. americana*), hongos (*Alternaria tenuis* y “New stock fungi mix”), gato, perro, yerba (“9 southern grass mix”), así como el control positivo (histamina) y negativo (solución salina). Después de 15 minutos de colocar el alérgeno en la cara palmar del antebrazo utilizando lancetas ALK, una reacción positiva se definió por la presencia de una pápula con un diámetro medio de al menos 3 mm mayor que el control negativo.

Examen parasitológico de heces

Se colectó una única muestra de heces y se analizó para la detección de huevos y larvas de geohelminos mediante las técnicas de Kato-Katz modificada (cuantificación de *A. lumbricoides* y *T. trichiura*) y concentración con formol-éter (detección de todos los geohelminos incluyendo uncinarias y *Strongyloides stercoralis*).[13] La intensidad de infección se expresó en huevos por gramo de heces (hpg).

Análisis estadístico

Atopia se definió por la presencia de por lo menos una prueba cutánea positiva para cualquiera de los 7 alérgenos. La presencia de silbido reciente se definió por referir silbilancias durante los últimos 12 meses. Silbido reciente se clasificó en atópico y no atópico por los resultados de la prueba cutánea para alérgenos. Para identificar los factores de riesgo de silbido reciente y atopia se utilizaron modelos de regresión logística con efectos aleatorios ya que llevan en consideración la estructura de dos niveles de datos (es decir, individual y comunitario). Las variables con $p < 0,20$ en el análisis univariado fueron incluidas en los modelos multivariados. *Odds Ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95% se calcularon para estimar los efectos. Regresión logística politémica, que permite un único grupo de comparación para varios resultados mutuamente excluyentes, se utilizó para predecir factores de riesgo independientes para asma atópica y no atópica, utilizando como único grupo de comparación los niños no asmáticos/no atópicos. Este análisis fue realizado en dos pasos, primero se evaluó la asociación no ajustada entre cada variable y los dos fenotipos de asma y posteriormente las variables asociadas con al menos uno de los dos resultados con $p < 0,20$ fueron retenidas en los modelos multivariados. Las estimaciones del efecto se calcularon mediante el *Odds Ratio* y el intervalo de confianza al 95% ajustado por el efecto del agrupamiento por comunidad. La fracción atribuible poblacional (FAP) se calculó por medio de la siguiente fórmula: $FAP = P \times (OR - 1) / OR$, donde P es la prevalencia de la reactividad cutánea a alérgenos entre los niños con silbilancia reciente. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa STATA, versión 10.

Aspectos Éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Pedro Vicente Maldonado, Ecuador. Un consentimiento informado escrito fue obtenido de los padres de cada niño. Al padre o tutor de cada niño se le proporcionó una copia de todos los resultados de laboratorio y a todos los niños con infecciones por helmintos intestinales se les ofreció tratamiento adecuado.

1.5. Resultados

Un total de 3.960 niños participaron en el estudio de los cuales 3.858 (97,4%) proporcionaron información completa sobre los síntomas de silbido y 3.821(96,5%) se sometieron a las pruebas cutáneas para determinar alergia. El número de niños con los datos completos para las dos variables fue 3.726 (94,1%). Se evaluó aproximadamente el 92% de los niños en edad escolar residentes en cada comunidad mediante el uso de censos actualizados.

Las características generales de la población del estudio se presentan en la Tabla 1. Un ingreso mensual menor a 150 dólares representa un salario mínimo. La prevalencia de infección por cualquier geohelminto fue de 74.9% y la prevalencia de *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, uncinarias, y *S.stercoralis* fue de 52,9%, 57,3%, 9,2% y 0,4%, respectivamente. La prevalencia de reactividad cutánea para cualquier alérgeno fue de 12,5%. La prevalencia de silbido en los últimos 12 meses fue de 10,5%. Ninguno de los niños con síntomas de silbido estaban tomando medicamentos para controlar el asma. La prevalencia de rinitis con prurito en los ojos en los últimos 12 meses y eczema (erupción cutánea con prurito en las zonas de flexión) fue de 6,3% y 4,9%, respectivamente. De 390 niños con sibilancias recientes, el 14,4% (56) presentaban reactividad al test cutáneo, mientras que el 85,6% (334) no lo hizo. La fracción atribuible poblacional para silbido reciente, rinitis alérgica y eczema asociada con atopia fueron 2,4%, 0% y 5.6%, respectivamente.

Factores de riesgo para la prueba de reactividad cutánea a alérgenos

La prevalencia de la reactividad cutánea a los alérgenos aumenta con la edad (prueba de tendencia, $p < 0,001$) y fue mayor en hombres que en mujeres (Tabla 2). Los datos de factores excluidos de los análisis multivariados (es decir, univariado $p > 0,20$) se proporcionan en la Tabla 5 que se encuentra en el apéndice. En el análisis multivariado, el consumo de agua de río (OR ajustado 1,40; IC 95% 1,01-1,95) y el contacto con los animales en haciendas (OR ajustado 1,27; IC 95% 1,01-1,59) se asociaron independientemente con un mayor riesgo de reactividad cutánea a los alérgenos. Hubo evidencia de una asociación inversa estadísticamente significativa entre la reactividad alérgica y la infección por cualquier geohelminto (OR ajustado 0,69; IC 95% 0,54-0,87) y la infección por *T. trichiura* (OR ajustado 0,64; IC 95%: 0,50 - 0,81). La prevalencia de la reactividad de la prueba cutánea disminuyó con el aumento de la intensidad de la infección por *T. trichiura* (≤ 490 hpg; OR ajustado 0,68; IC 95% 0,52-0,88; >490 hpg. OR ajustado 0,49; IC 95% 0,36-0,68) (prueba de tendencia, $p < 0,001$).

Factores de riesgo para silbido reciente

Los factores de riesgo para silbido reciente incluidos en el modelo multivariado se presentan en Tabla 3. Los factores excluidos (es decir, univariado $P > 0,20$) se presentan en la Tabla 6 que se encuentra en el apéndice. La prevalencia de silbido reciente disminuyó con la edad (prueba de tendencia, $p < 0,001$). El análisis multivariado ajustando por edad y sexo mostró que la historia materna de síntomas alérgicos (OR ajustado 2,90; IC 95% 2,30 - 3,67) y el uso de campo abierto para la disposición de excrementos (OR ajustado 1,31; IC 95% 1,02 -1,68) fueron factores de riesgo para silbido reciente, mientras que el orden de nacimiento se asoció inversamente con silbido reciente (OR ajustado para ≥ 4 to. vs. 3er. 0,70; IC 95% 0,55-0,89). Aunque la mayoría de los asmáticos no eran atópicos, la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico fue un factor de riesgo para silbido (OR ajustado 1,59; IC 95% 1,03-2,44).

Factores de riesgo para silbido atópico y no atópico

La estratificación de silbido de acuerdo con la reactividad cutánea a los alérgenos mostró distintos factores de riesgo para silbido atópico y no atópico (Tabla 4). Silbido atópico se asoció positivamente con el sexo masculino (OR ajustado 2,73; IC 95% 1,44 - 5,16) e inversamente con la intensidad de la infección por *T. trichiura* (OR ajustado para > 490 hpg vs ≤ 490 hpg: 0,24; IC 95% 0,09. -0,63). Para silbido no atópico, ver la televisión durante más de 3 horas por día (OR ajustado 1,51; IC 95% 1,06 - 2,16) y enfermedades alérgicas de la madre (OR ajustado 3,24; IC 95% 2,42-4,32) fueron factores de riesgo significantes. La prevalencia de silbido no atópico disminuyó con la edad (OR ajustado para ≥ 13 años de edad vs <13 años de edad: 0,39, IC 95% 0,25-0,62) y se asoció inversamente con el orden de nacimiento (OR ajustado 0,71; IC 95% 0,57-0,88)

La comparación de los efectos de los factores de riesgo asociados con silbido atópico y no atópico, mostró diferencias significativas para sexo (los hombres con mayor riesgo de silbido atópico, $p = 0,004$), edad (declina la prevalencia de silbido no atópico conforme incrementa la edad, $P = 0,019$), la presencia de gatos dentro de la casa (asociado con un mayor riesgo de silbido atópico, pero disminuye el riesgo de silbido no atópico, $p = 0,011$) y la intensidad de la infección por *T. trichiura* (asociado con un menor riesgo de silbido atópico y no asociado con silbido no atópico, $p = 0,010$).

1.6. Discusión

El asma no atópica en la infancia ha demostrado ser mucho más común que el asma atópica en los países de bajo ingreso económico, incluyendo América Latina.[5] El presente estudio transversal identificó factores de riesgo para el asma atópica y no atópica en niños de edad escolar que viven en pequeñas comunidades en una zona rural pobre de América Latina. Sólo una pequeña proporción de los asmáticos (14,4%) en la población estudiada presentó reactividad cutánea para los alérgenos. La fracción poblacional de asma atribuible a atopia fue extremadamente baja (2,4%), muy inferior a las estimaciones para los países industrializados del 38% [4] - 40,7% [5]. Sin embargo, esta FAP baja no fue un

resultado inesperado considerando que el estudio ISAAC fase II mostró valores del FAP por debajo del 10% en 4 de los 12 centros de estudio de los países “no afluentes”. [5] Debido a que el valor de la FAP se ve influenciado por la prevalencia de la reactividad alérgica entre los silbilantes y por la asociación entre la reactividad alérgica y silbido, los factores que reduzcan estos parámetros reducirán también la FAP. Los factores que reducen atopía o que están relacionados con el proceso de polarización Th2 incluyen la exposición microbiana e infecciosa, y en nuestra propia población, las infecciones crónicas por helmintos que pueden inducir una potente regulación inmune. [2,14]

Estudios anteriores en América Latina han presentado un papel variable de atopía en el asma. [6,7,15] Pereira *et al*, en su estudio en niños de 10 años de edad de una comunidad pobre en el sur de Brasil, mostró que la mayoría de silbido y asma activa a la edad de 10 años fue no atópica. [7] En una zona urbana desfavorecida del Perú, asma reciente o síntomas respiratorios no se asociaron con atopía en niños de 8-10 años de edad. [6] En contraste, el estudio de Rona *et al* [15] en adultos mostró una alta prevalencia de silbido reciente en Brasil (19,4%) y Chile (27,4%) y la fracción del asma atribuida a atopía fue alta para ambos países (54% para Brasil y 44% para Chile). Sin embargo, el 50% de los adultos brasileños presentó sensibilización a alérgenos al igual que el 22% de los chilenos. Una posible explicación para la diferencia entre estos estudios es la edad de la población de estudio ya que la asociación entre el asma y la atopía puede aumentar con la edad. Además, el asma atópica puede ser más persistente y es probable que continúe en la edad adulta. [16] Otro factor que puede ser importante es el nivel socioeconómico. Las poblaciones estudiadas en Brasil y Chile fueron relativamente más favorecidas y la fracción de silbido atribuible a la sensibilización atópica puede aumentar con el desarrollo económico. [5]

La observación de las asociaciones entre los diferentes factores de riesgo y el asma atópica y no atópica sugiere que pueden ser distintos fenotipos. El sexo masculino se asoció positivamente con silbido atópico, mientras que la alta intensidad de infección por *T. trichiura* estuvo fuerte e inversamente asociada con silbido atópico. La prevalencia de silbido no atópico disminuyó con la edad y se asoció positivamente con enfermedades alérgicas en la madre y ver la televisión (> 3 horas/día) pero estuvo inversamente asociado con el orden de nacimiento. El asma es una enfermedad heterogénea con diferentes fenotipos clínicos. Los estudios longitudinales han proporcionado evidencia de tres

fenotipos de silbido en la infancia:[16] 1) silbido transitorio que se asocia con el deterioro de la función pulmonar en los primeros años de vida, con enfermedades de las vías respiratorias bajas y puede resolver a los 6 años de edad, 2) silbido no atópico que aparece en los primeros 3 años de vida, se asocia con enfermedades del tracto respiratorio inferior, puede persistir más allá de 6 años de edad y no está asociado con atopia, y 3) silbido atópico que se inicia antes de los 6 años, puede persistir hasta la edad adulta, está fuertemente asociado con atopia , y tiene un curso clínico más grave.

La hipótesis de la higiene ha intentado explicar las tendencias temporales de la prevalencia de alergia en los países industrializados en el contexto de las mejoras en la higiene y en la reducción de la exposición a enfermedades infecciosas en la infancia. Nuestros datos proporcionan cierto apoyo a esta hipótesis: las variables relacionadas con la higiene (por ejemplo, bajo nivel educativo, ingresos bajos, el consumo de agua del río, el orden de nacimiento, la lactancia materna y la infección por *T. trichiura*) se asociaron negativamente con silbido reciente, pero solo el orden de nacimiento y las infecciones por *T. trichiura* fueron estadísticamente significantes. El orden de nacimiento también se asoció inversamente con los síntomas del eczema y rinitis en la población (datos no presentados). Una revisión sistemática de la asociación entre enfermedades alérgicas y el efecto de la presencia de hermanos (el orden de nacimiento, número de hermanos, número de hermanos mayores y el tamaño de la familia) mostró asociaciones inversas con asma y silbido en 21 de 31 estudios, con la fiebre del heno en 17 de 17 estudios, y con eczema en 9 de los 11 estudios.[17]

En un meta-análisis de estudios de corte transversal, los síntomas del asma se asociaron inversamente con la infección por ancilostoma, pero positivamente con la presencia de infección por *A. lumbricoides*. [18] Adicionalmente, la sensibilización contra *Ascaris* se ha identificado como un factor de riesgo para silbido en varios estudios.[19,20] Hay muy pocos estudios investigando la asociación entre las infecciones intestinales por helmintos y el asma atópica y no atópica. Pereira *et al* [7] proporcionó datos que sugieren que *Ascaris lumbricoides* fue un importante factor de riesgo para el asma no atópica en una comunidad pobre en el sur de Brasil, con una baja prevalencia de infección. Varios estudios previos de diferentes regiones geográficas han demostrado asociaciones inversas entre la reactividad cutánea a alérgenos y las infecciones por los helmintos como: *Ascaris lumbricoides*, [21-23] *T. trichiura*, [22-24] y *Schistosoma mansoni*. [14,25] En el presente

estudio, la infección por *Trichuris trichiura* se asoció inversamente tanto con reactividad cutánea a alérgenos como con el asma atópica, con evidencia de un efecto mayor con altas cargas parasitarias. El aparente efecto protector de *T. trichiura* contra el asma atópica puede estar mediado por la reducción de la atopia. No está claro cómo un patógeno puramente entérico como *T. trichiura* puede tener efecto en tejidos distantes (es decir, la piel y pulmón). Las infecciones experimentales en ratones con *Polygyrus heligmosoides*, un helminto intestinal que no migra a través de los pulmones, está asociado con una supresión de la eosinofilia inducida por alérgenos en las vías aéreas[26,27] y la hiperreactividad bronquial[26] inducida por la sensibilización a alérgenos, un efecto que parece estar mediado por células T CD4⁺ CD25⁺. [27]

El tiempo dedicado a ver televisión es un indicador de sedentarismo. Un estudio reciente presentó pruebas de que el tiempo gastado frente a la televisión se asoció con el desarrollo de asma en la infancia tardía.^[28] Nuestro estudio sugiere que ver la televisión más de 3 horas por día fue un factor de riesgo solo para el asma no atópica. Algunos estudios transversales han informado sobre una asociación positiva entre la baja actividad física y el asma [29-31] lo que puede estar relacionado con los complejos efectos del sedentarismo en la fisiología respiratoria.[32]

La principal limitación metodológica de este estudio fue su diseño transversal y la posibilidad de sesgo de información y de memoria al usar datos provenientes de un cuestionario. Se seleccionó una muestra por conveniencia de las comunidades que es probable que sea representativa de los niños afro-ecuatorianos en edad escolar que viven en pequeñas comunidades rurales en los distritos de estudio. Debido a que la muestra no fue aleatoria no podemos excluir sesgos que afecten la generalización de nuestros resultados a la población de estudio. Atopia y la prevalencia e intensidad de infección por geohelminthos fueron medidas objetivamente. Otra limitación es el número relativamente pequeño de niños atópicos lo que limitó el poder de detectar asociaciones con factores de riesgo potenciales. Los factores de riesgo que mostraron asociaciones positivas ($OR \geq 1.3$) o negativas ($OR \leq 0,7$) con silbido atópico y que podrían haber mostrado significación estadística con un tamaño de muestra más grande y una más precisa estimación del efecto fueron: 1) factores de protección - la baja escolaridad materna, 4to. lugar o más en el orden de nacimiento, frecuentar la guardería durante el primer año de vida, y la baja intensidad de la infección con *T. trichiura* (en comparación con ausencia de infección) y 2)

los factores de riesgo - carbón para cocinar, presencia de gato dentro de la casa, el tabaquismo materno durante el embarazo, y antecedentes maternos de enfermedades alérgicas.

En conclusión, el presente estudio muestra un predominio de silbido no atópico en comparación con silbido atópico entre los escolares que viven en una región rural pobre tropical de América Latina. Adicionalmente, hubo evidencia de que diferentes factores de riesgo están asociados con los dos fenotipos de silbido lo que puede sugerir diferentes mecanismos causales con implicaciones importantes para las futuras estrategias de prevención.

1.7. Tablas

Tabla 1. Características de la población de estudio de niños escolares.

Variables	N	%
Demográficas y socio-económicas		
Edad, años		
6-9	1.531/3.960	38,7
10-13	1.386/3.960	35,0
14-16	1.043/3.960	26,3
Sexo		
Masculino	1.905/3.960	48,1
Femenino	2.055/3.960	51,9
Ingreso familiar		
> 150 dólares	732/3.901	18,8
≤ 150 dólares	3.169/3.901	81,2
Escolaridad materna		
Secundaria completa o mas	309/3.853	8,0
Primaria completa o secundaria incompleta	1.330/3.853	34,5
Analfabeta o primaria incompleta	2.214/3.853	57,5
Aparatos eléctricos del hogar		
Ninguno	700/3.959	17,7
1-2	2.164/3.959	54,7
3-4	1.095/3.959	27,6
Síntomas alérgicos		
Asma		
Silbido alguna vez en la vida	1.249/3.847	32,5
Silbido en el último año	406/3.858	10,5
Ataques de silbido en el último año		
1-3 ataques	311/3.871	8,0
4-12 ataques	69/3.871	1,8
≥ 12 ataques	27/3.871	0,7
Despertarse por silbido en el último año	316/3.346	9,4
Silbido limitando el habla en el último año	146/3.857	3,8
Silbido durante o después del ejercicio en el último año	224/3.860	5,8
Rinitis		
Rinitis alguna vez en la vida	480/3.907	12,3
Rinitis sin resfriado en el último año	346/3.907	8,9
Rinitis con prurito en los ojos en el último año	246/3.895	6,3
Eczema		
Eczema alguna vez en la vida	330/3.912	8,4
Erupción cutánea con prurito afectando las flexiones en el último año	191/3.912	4,9
Despertarse en la noche por erupción cutánea con	83/3.881	2,1

prurito en el último año

Reactividad cutánea a alérgenos $\geq 3\text{mm}$

Cualquier alérgeno	477/3.821	12,5
Acaro del polvo	252/3.821	6,6
Mezcla de yerbas	73/3.821	1,9
Cucaracha	167/3.821	4,4
Hongos	18/3.821	0,5
Gato	15/3.821	0,4
Perro	67/3.821	1,8
<i>Alternaria</i>	8/3.692	0,2

Infecciones por geohelmintos

Cualquier helminto	2.851/3.804	74,9
<i>Ascaris lumbricoides</i>	2.013/3.804	52,9
<i>Trichuris trichiura</i>	2.178/3.804	57,3
Uncinarias	350/3.804	9,2
<i>Strongyloides stercoralis</i>	16/3.804	0,4

Tabla 2. Factores de riesgo para reactividad cutánea a alérgenos

Factores de riesgo	Total n=3.821	Reactividad		Univariado OR (IC 95%)	Multivariado OR (IC 95%)	p
		Cutánea n=477				
Sexo						
Femenino	1.855	189 (10,2%)		1,0		
Masculino	1.966	288 (14,6%)		1,48 (1,21-1,81)		
Edad, años						
6-9	1.491	130 (8,7%)		1,0 [†]		
10-12	1.340	186 (13,9%)		1,76 (1,38-2,24)		
13-16	990	161 (16,3%)		2,06 (1,60-2,66)		
Gas para cocinar ^{*3}						
No	220	39 (17,7%)		1,0	1,0	
Si	3.598	438 (12,2%)		0,69 (0,47-1,02)	0,70 (0,47-1,04)	0,075
Consumo de agua de río						
No	1.094	93 (8,5%)		1,0	1,0	
Si	2.727	384 (14,1%)		1,40 (1,02-1,93)	1,40 (1,01-1,95)	0,043
Orden de nacimiento ^{*1}						
1 ^{ro} -3 ^{er}	2.087	236 (11,3%)		1,0	1,0	
≥4 ^{to}	1.733	241 (13,9%)		1,24 (1,02-1,51)	1,20 (0,97-1,48)	0,090
Frecuentar guardería ^{*117}						
No	1.973	262 (13,3%)		1,0	1,0	
<1 año de edad	462	45 (9,7%)		0,67 (0,46-0,97)	0,72 (0,50-1,05)	
≥1 año de edad	1.269	154 (12,1%)		0,80 (0,64-1,01)	0,85 (0,67-1,07)	0,164
Contacto con animales en hacienda ^{*5}						
No	2.625	290 (11,0%)		1,0	1,0	
Si	1.191	186 (15,6%)		1,38 (1,11-1,72)	1,27 (1,01-1,59)	0,042
Tabaquismo materno en el embarazo ^{*66}						
No	3.305	397 (12,0%)		1,0	1,0	
Si	450	74 (16,4%)		1,35 (1,02-1,80)	1,24 (0,92-1,68)	0,163
Infección por cualquier helminto ^{*103}						
No	932	160 (17,2%)		1,0	1,0	
Si	2.786	309 (11,1%)		0,69 (0,54-0,87)	0,69 (0,54-0,87)	0,002
Infección por <i>A. lumbricoides</i> ^{*103}						
No	1.724	247 (14,1%)		1,0	1,0	
Si	1.971	222 (11,3%)		0,84 (0,68-1,05)	0,96 (0,76-1,20)	0,713
Infección por <i>T. trichiura</i> ^{*103}						
No	1.590	265 (16,7%)		1,0	1,0	
Si	2.128	204 (9,6%)		0,64 (0,51-0,80)	0,64 (0,50-0,81)	<0,001
Intensidad de infección por <i>A. lumbricoides</i> , mediana ^{*103}						
Negativo	2.135	307 (14,4)		1,0 [†]	1,0	
≤ 4620 hpg	791	82 (10,4%)		0,78 (0,59-1,03)	0,82 (0,61-1,09)	
> 4620 hpg	792	80 (10,1%)		0,68 (0,51-0,91)	0,81 (0,60-1,10)	0,237
Intensidad de infección por <i>T. trichiura</i> , mediana ^{*103}						

Negativo	1.759	290 (16,5%)	1,0 [†]	1,0 [†]	
≤ 490 hpg	1.030	112 (10,9%)	0,70 (0,54-0,89)	0,68 (0,52-0,88)	
> 490 hpg	929	67 (7,2%)	0,47 (0,34-0,64)	0,49 (0,36-0,68)	<0,001

Los factores que muestran significancia estadística en el análisis univariado ($p < 0.20$) son presentados.

Odds Ratios (ORs) multivariados e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) fueron calculados usando modelos de regresión logística con efecto aleatorio y fueron ajustados por edad y sexo.

Los modelos fueron realizados por separado: 1) cualquier helminto, 2) prevalencia de infección por *Ascaris* y *Trichuris*, 3) intensidad de infección por *Ascaris* y *Trichuris*.

*Numero de datos perdidos. [†]Test de tendencia, $p < 0,001$

Tabla 3. Factores de riesgo para silbido en los últimos 12 meses.

Factores de riesgo	Total n=3.858	Silbido n=406	Univariado OR (IC 95%)	Multivariado OR (IC 95%)	p
Sexo					
Femenino	1.852	199 (10,7%)	1,0		
Masculino	2.006	207 (10,3%)	0,96 (0,78-1,18)		
Edad (años)					
6-9	1.496	199 (13,3%)	1,0		
10-12	1.355	136 (10,0%)	0,73 (0,58-0,92)		
13-16	1.007	71 (7,0%)	0,50 (0,37-0,66) †		
Escolaridad materna *83					
Secundaria completa o más	300	43 (14,3%)	1,0	1,0	
Primaria completa o Secundaria incompleta	1.308	116 (9,7%)	0,63 (0,43-0,92)	0,66 (0,43-1,02)	
Analfabeta o primaria incompleta	2.167	207 (10,7%)	0,71 (0,50-1,02)	0,81 (0,52-1,24)	0,112
Ingreso familiar *49					
> 150 dólares	718	91 (12,7%)	1,0	1,0	
≤ 150 dólares	3.091	311 (10,1%)	0,78 (0,60-1,01)	0,82 (0,61-1,10)	0,194
Construcción de la casa *15					
Cana	392	46 (11,7%)	1,0	1,0	
Mixta (madera/cana)	247	16 (6,5%)	0,51 (0,28-0,93)	0,53 (0,28-1,02)	
Madera	1.984	204 (10,3%)	0,82 (0,57-1,16)	0,78 (0,53-1,13)	
Mixta (madera/cemento)	662	70 (10,6%)	0,86 (0,57-1,29)	0,81 (0,51-1,28)	
Ladrillo/bloque/cemento	558	70 (12,5%)	1,04 (0,69-1,57)	1,06 (0,67-1,67)	0,134
Gas para cocinar *3					
No	234	32 (13,7%)	1,0	1,0	
Si	3.621	374 (10,3%)	0,70 (0,47-1,04)	0,73 (0,45-1,17)	0,171
Madera para cocinar *4					
No	2.925	323 (11,0%)	1,0	1,0	
Si	929	82 (8,8%)	0,82 (0,62-1,08)	0,81 (0,58-1,12)	0,201
Consumo de agua de río					
No	1.111	141 (12,7%)	1,0	1,0	
Si	2.747	265 (9,6%)	0,76 (0,59-0,97)	0,84 (0,65-1,09)	0,193
Disposición de excrementos *2					
Baño o letrina	2.411	231 (9,6%)	1,0	1,0	
Campo abierto	1.445	174 (12,0%)	1,23 (0,98-1,55)	1,31 (1,02-1,68)	0,034
Orden de nacimiento *1					
1 ^{ro} -3 ^{er}	2.096	249 (11,9%)	1,0	1,0	
≥4 ^{to}	1.761	156 (8,9%)	0,72 (0,58-0,89)	0,70 (0,55-0,89)	0,004
Frecuentar guardería *97					
No	2.000	215 (10,7%)	1,0	1,0	
<1 año de edad	467	38 (8,1%)	0,71 (0,49-1,03)	0,80 (0,55-1,18)	
≥1 año de edad	1.294	145 (11,2%)	1,05 (0,83-1,32)	1,11 (0,87-1,42)	0,254
Gallina fuera de la casa *3					
No	524	46 (8,8%)	1,0	1,0	
Si	3.331	359 (10,8%)	1,28 (0,91-1,78)	1,24 (0,86-1,77)	0,244
Gato dentro de la casa alguna vez en la vida *6					
No	2.174	205 (9,4%)	1,0	1,0	

Si	1.678	198 (11,8%)	1,23 (0,99-1,53)	1,26 (1,00-1,59)	0,051
Lactancia materna ^{*20}					
No	69	12 (17,4%)	1,0	1,0	
Si	3.769	392 (10,4%)	0,55 (0,29-1,03)	0,55 (0,27-1,14)	0,111
Frecuencia de ejercicio ^{*16}					
Diariamente	2.874	285 (9,9%)	1,0	1,0	
3 veces por semana	474	55 (11,6%)	1,18 (0,87-1,61)	1,18 (0,84-1,66)	
Una vez por semana o menos	494	63 (12,7%)	1,35 (1,00-1,81)	1,19 (0,85-1,68)	0,432
Enfermedades alérgicas de la madre ^{*93}					
No	2.307	160 (6,9%)	1,0	1,0	
Si	1.458	237 (16,3%)	2,59 (2,09-3,21)	2,90 (2,30-3,67)	<0,001
Infección por <i>Ascaris</i> ^{*148}					
No	1.741	166 (9,5%)	1,0	1,0	
SI	1.969	222 (11,3%)	1,19 (0,96-1,49)	1,21 (0,96-1,54)	0,105
Reactividad cutánea para cualquier alérgeno ^{*132}					
No	3.261	334 (10,2%)	1,0	1,0	
Si	465	56 (12,0%)	1,24 (0,91-1,69)	1,33 (0,95-1,86)	0,098
Reactividad cutánea para ácaro ^{*132}					
No	3.480	357 (10,3%)	1,0	1,0	
Si	246	33 (13,4%)	1,39 (0,94-2,04)	1,59 (1,03-2,44)	0,035
Reactividad cutánea para cucaracha ^{*132}					
No	3.563	368 (10,3%)	1,0	1,0	
Si	163	22 (13,5%)	1,39 (0,87-2,22)	1,16 (0,67-1,99)	0,590

Los factores que mostraron significancia estadística en el análisis univariado ($p < 0,20$) son presentados.

Odds Ratios (ORs) multivariados e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) fueron calculados usando modelos de regresión logística con efectos aleatorios y ajustados por edad y sexo.

Modelos fueron construidos separadamente para reactividad cutánea para los siguientes alérgenos: 1) cualquier alérgeno, 2) acaro del polvo y 3) cucaracha.

*Numero de datos perdidos. †Test de tendencia, $p < 0,001$

Tabla 4. Factores de riesgo para asma atópica y no atópica

Factores de riesgo	Saludables n=2.927	Niños son silbido				p *
		Prueba cutánea positiva n=56		Prueba cutánea negativa n=334		
	n (%)	n (%)	OR (IC 95%)	n (%)	OR (IC 95%)	
Factores demográficos y socioeconómicos						
Sexo						
Femenino	1.449 (88,3)	18 (1,1)	1,0	174 (10,6)	1,0	
Masculino	1.478 (88,2)	38 (2,3)	2,73 (1,44-5,16)	160 (9,5)	0,91 (0,71-1,16)	0,004
Edad, años						
6-9	1.153 (85,6)	18 (1,3)	1,0	176 (13,1)	1,0	
10-12	1.022 (88,9)	23 (2,0)	1,34 (0,70-2,57)	105 (9,1)	0,56 (0,42-0,74)	0,019
13-16	752 (91,7)	15 (1,8)	0,95 (0,40-2,28)	53 (6,5)	0,39 (0,25-0,62)	0,082
Ingreso familiar						
> 150 dólares	520 (85,5)	9 (1,5)	1,0	79 (13,0)	1,0	
≤ 150 dólares	2367 (88,8)	47 (1,8)	1,29 (0,71-2,36)	251 (9,4)	0,78 (0,60-1,01)	0,112
Escolaridad materna						
Secundaria completa o más	220 (83,6)	7 (2,7)	1,0	36 (13,7)	1,0	
Primaria completa	1.044 (89,3)	16 (1,4)	0,33 (0,09-1,23)	104 (9,3)	0,75 (0,47-1,18)	0,256
Analfabeta o primaria incompleta	1.635 (87,9)	33 (1,8)	0,53 (0,11-2,65)	191 (10,3)	0,80 (0,49-1,30)	0,626
Factores ambientales						
Carbón para cocinar						
No	2.685 (88,2)	47 (1,5)	1,0	314 (10,3)	1,0	
Si	235 (89,0)	9 (3,4)	2,22 (0,74-6,61)	20 (7,6)	0,79 (0,46-1,35)	0,068
Consumo de agua del río						
No	852 (86,4)	12 (1,2)	1,0	122 (12,4)	1,0	
Si	2.075 (89,0)	44 (1,9)	1,22 (0,61-2,46)	212 (9,1)	0,80 (0,55-1,16)	0,263
Disposición de excrementos						
Baño o letrina	1.835 (89,2)	34 (1,6)	1,0	189 (9,2)	1,0	
Campo abierto	1.091 (86,8)	22 (1,7)	1,16 (0,57-2,38)	144 (11,5)	1,31 (0,94-1,83)	0,752
Gato dentro de la casa actualmente						
No	1.905 (88,4)	32 (1,5)	1,0	219 (10,1)	1,0	
Si	1.020 (88,1)	24 (2,1)	1,50 (0,86-2,63)	114 (9,8)	0,76 (0,56-1,02)	0,011
Gato dentro de la casa alguna vez en la vida						
No	1.656 (89,3)	28 (1,5)	1,0	171 (9,2)	1,0	
Si	1.269 (87,1)	28 (1,9)	1,45 (0,85-2,46)	160 (11,0)	1,25 (0,94-1,66)	0,631
Cerdo alrededor de la casa actualmente						
No	1.457 (87,5)	27 (1,6)	1,0	181 (10,9)	1,0	
Si	1.466 (89,0)	29 (1,8)	1,22 (0,71-2,12)	152 (9,2)	0,87 (0,65-1,17)	0,281
Contacto con animales en hacienda						
No	2.041 (88,4)	33 (1,4)	1,0	235 (10,2)	1,0	
Si	883 (87,9)	23 (2,3)	1,04 (0,60-1,81)	98 (9,8)	1,01 (0,74-1,39)	0,925

Factores maternos y familiares

Orden de nacimiento						
1 ^{er} -3 ^{er}	1.597 (86,9)	33 (1,8)	1,0	207 (11,3)	1,0	
≥4 ^{to}	1.330 (89,9)	23 (1,6)	0,61 (0,29-1,28)	126 (8,5)	0,71 (0,57-0,88)	0,703
Asistir a guardería						
No	1.490 (88,0)	32 (1,9)	1,0	172 (10,1)	1,0	
<1 año de edad	383 (91,0)	4 (0,9)	0,66 (0,20-2,19)	34 (8,1)	0,81 (0,55-1,19)	0,731
≥1 año de edad	979 (87,4)	18 (1,6)	1,04 (0,52-2,09)	123 (11,0)	1,08 (0,85-1,38)	0,911
Tabaquismo materno actual						
No	2.488 (88,4)	44 (1,6)	1,0	283 (10,0)	1,0	
Si	413 (87,3)	12 (2,5)	1,10 (0,39-3,12)	48 (10,2)	1,46 (0,83-2,56)	0,648
Tabaquismo materno en el embarazo						
No	2.555 (88,3)	44 (1,5)	1,0	295 (10,2)	1,0	
Si	333 (87,6)	11 (2,9)	2,18 (0,63-7,48)	36 (9,5)	0,94 (0,53-1,67)	0,195
Enfermedades alérgicas de la madre						
No	1.842 (92,4)	29 (1,5)	1,0	122 (6,1)	1,0	
Si	1.016 (81,6)	24 (1,9)	1,64 (0,78-3,42)	206 (16,5)	3,24 (2,42-4,32)	0,055

Sedentarismo

Frecuencia de ver televisión						
Nunca o algunas veces	809 (89,2)	17 (1,9)	1,0	81 (8,9)	1,0	
1-3 horas/día	1.653 (88,3)	32 (1,7)	0,97 (0,56-1,65)	188 (10,0)	1,20 (0,85-1,68)	0,421
>3 horas/día	459 (86,5)	7 (1,3)	0,86 (0,32-2,30)	65 (12,2)	1,51 (1,06-2,16)	0,294
Frecuencia de ejercicio						
Diariamente	2.209 (89,0)	42 (1,7)	1,0	232 (9,3)	1,0	
3 veces por semana	349 (86,8)	7 (1,7)	0,94 (0,40 -2,20)	46 (11,5)	1,23 (0,82-1,83)	0,562
Una vez por semana o menos	363 (85,8)	5 (1,2)	0,95 (0,36-2,48)	55 (13,0)	1,32 (0,81-2,14)	0,471

Infecciones por geohelmintos

Intensidad de infección por <i>T. trichiura</i> , mediana						
Negativo	1.301 (88,3)	36 (2,5)	1,0	136 (9,2)	1,0	
≤ 490 hpg	803 (88,2)	14 (1,5)	0,49 (0,24-1,01)	93 (10,3)	1,00 (0,74-1,35)	0,072
>490 hpg	746 (88,5)	5 (0,6)	0,24 (0,09-0,63)	92 (10,9)	1,00 (0,70-1,43)	0,010

Solo los factores que tuvieron un efecto significativo ($p < 0.20$) en el análisis univariado para al menos uno de los dos resultados son presentados.

Odds Ratios (ORs) y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) fueron calculados usando modelos de regresión logística polinómica

*valor de p para la prueba que compara los ORs para silbido atópico y no atópico.

1.8. Referencias

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: **The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report.** *Allergy* 2004, **59(5):469-478.**
2. Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML: **Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity.** *Allergy* 2008.
3. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C: **Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).** *Thorax* 2007, **62(9):758-766.**
4. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R: **How much asthma is really attributable to atopy?** *Thorax* 1999, **54(3):268-272.**
5. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, Garcia-Marcos L, Gotua M, Gratziau C, van Hage M *et al*: **Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007, **176(6):565-574.**
6. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pineiro A, Caceres DE, Lanata CF: **Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town.** *Thorax* 2001, **56(8):607-612.**
7. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, Jones MH, Escouto D, Dias AC, Weiland SK, Stein RT: **Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children.** *Eur Respir J* 2007, **29(6):1154-1160.**
8. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH: **Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children.** *Thorax* 2004, **59(7):563-568.**
9. Ronmark E, Jonsson E, Platts-Mills T, Lundback B: **Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children--report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study.** *Allergy* 1999, **54(9):926-935.**
10. Janson C, Kalm-Stephens P, Foucard T, Alving K, Nordvall L: **Risk factors associated with allergic and non-allergic asthma in adolescents.** *The Clinical Respiratory Journal* 2007, **1:16-22.**
11. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Suarez-Varela MM, Garrido JB, Hernandez GG, Gimeno AM, Gonzalez AL, Ruiz TR, Torres AM: **A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children.** *Pediatr Allergy Immunol* 2005, **16(6):471-477.**

12. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Rodriguez A, Alcantara-Neves NM, Genser B, de Carvalho LP, Stein RT, Cruz AA, Rodrigues LC *et al*: **Risk factors for asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of a cross-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study)**. *BMC pulmonary medicine* 2006, **6**:24.
13. WHO: **Diagnostic techniques for intestinal parasitic infections (IPI) applicable to primary health care (PHC) services**. Geneva: WHO; 1985.
14. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M: **Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10**. *Lancet* 2000, **356**(9243):1723-1727.
15. Rona RJ, Vargas C, Vianna EO, Bustos P, Bettiol H, Amigo H, Mackenney J, Barbieri MA: **Impact of specific sensitization on asthma and rhinitis in young Brazilian and Chilean adults**. *Clin Exp Allergy* 2008, **38**(11):1778-1786.
16. Stein RT, Martinez FD: **Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach**. *Paediatric respiratory reviews* 2004, **5**(2):155-161.
17. Karmaus W, Botezan C: **Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review**. *J Epidemiol Community Health* 2002, **56**(3):209-217.
18. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J: **Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis**. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006, **174**(5):514-523.
19. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, Ly NP, Liang C, Sylvia JS, Klanderman BJ, Silverman EK, Celedon JC: **Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica**. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007, **119**(3):654-661.
20. Takeuchi H, Zaman K, Takahashi J, Yunus M, Chowdhury HR, Arifeen SE, Baqui A, Wakai S, Iwata T: **High titre of anti-*Ascaris* immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-year-old rural Bangladeshi children**. *Clin Exp Allergy* 2008, **38**(2):276-282.
21. van den Biggelaar AH, Lopuhaa C, van Ree R, van der Zee JS, Jans J, Hoek A, Migombet B, Borrmann S, Luckner D, Kremsner PG *et al*: **The prevalence of parasite infestation and house dust mite sensitization in Gabonese schoolchildren**. *Int Arch Allergy Immunol* 2001, **126**(3):231-238.
22. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB: **Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador**. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003, **168**(3):313-317.
23. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, Nutman TB: **Reduced risk of atopy among school-age children infected with**

- geohelminth parasites in a rural area of the tropics.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003, **111**(5):995-1000.
24. Rodrigues LC, Newcombe PJ, Cunha SS, Alcantara-Neves NM, Genser B, Cruz AA, Simoes SM, Fiaccone R, Amorim L, Cooper PJ *et al*: **Early infection with *Trichuris trichiura* and allergen skin test reactivity in later childhood.** *Clin Exp Allergy* 2008.
 25. Araujo MI, de Carvalho EM: **Human schistosomiasis decreases immune responses to allergens and clinical manifestations of asthma.** *Chem Immunol Allergy* 2006, **90**:29-44.
 26. Kitagaki K, Businga TR, Racila D, Elliott DE, Weinstock JV, Kline JN: **Intestinal helminths protect in a murine model of asthma.** *J Immunol* 2006, **177**(3):1628-1635.
 27. Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, Maizels RM: **Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells.** *The Journal of experimental medicine* 2005, **202**(9):1199-1212.
 28. Sherriff A, Maitra A, Ness AR, Mattocks C, Riddoch C, Reilly JJ, Paton JY, Henderson AJ: **Association of duration of television viewing in early childhood with the subsequent development of asthma.** *Thorax* 2009, **64**(4):321-325.
 29. Jones SE, Merkle SL, Fulton JE, Wheeler LS, Mannino DM: **Relationship between asthma, overweight, and physical activity among U.S. high school students.** *Journal of community health* 2006, **31**(6):469-478.
 30. Tsai HJ, Tsai AC, Nriagu J, Ghosh D, Gong M, Sandretto A: **Associations of BMI, TV-watching time, and physical activity on respiratory symptoms and asthma in 5th grade schoolchildren in Taipei, Taiwan.** *J Asthma* 2007, **44**(5):397-401.
 31. Firrincieli V, Keller A, Ehrensberger R, Platts-Mills J, Shufflebarger C, Geldmaker B, Platts-Mills T: **Decreased physical activity among Head Start children with a history of wheezing: use of an accelerometer to measure activity.** *Pediatric pulmonology* 2005, **40**(1):57-63.
 32. Skloot G, Permutt S, Togias A: **Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration.** *The Journal of clinical investigation* 1995, **96**(5):2393-2403.

2.0 ARTICULO 2

Efecto de la edad y de las infecciones por geohelminthos en las asociaciones entre IgE específica para alérgenos, prueba de reactividad cutánea y silbido: un estudio caso-control

2.1. Resumen

Introducción: Datos epidemiológicos sugieren que una minoría de los casos de asma/silbido en América Latina podría estar asociada a sensibilización alérgica. Este hecho se explicaría por la presencia de distintos fenotipos de silbido o por la atenuación de atopia, por factores ambientales, incluyendo las infecciones por helmintos. Adicionalmente, la asociación entre asma y atopia podría incrementarse con la edad ya que el asma atópica es más persistente y es probable que continúe hasta la edad adulta. Por tanto, el objetivo de este estudio fue explorar el efecto de las infecciones por helmintos y la edad en las relaciones entre IgE específica para alérgenos (asIgE) y las respuestas alérgicas efectoras, medidas por la prueba cutánea, y de estos dos marcadores con silbido reciente.

Métodos: un estudio caso-control anidado en un estudio transversal fue realizado en 376 niños y adolescentes afro-ecuatorianos (149 casos y 227 controles) con edades entre 7-19 años en comunidades rurales en la provincia de Esmeraldas en Ecuador. Silbido reciente (último año) fue usado como una medida *proxy* de asma. Los casos fueron seleccionados en base a la presencia de silbido reciente y los controles como muestra aleatoria de los niños que no presentaron silbido. Atopia se definió por la presencia de asIgE en suero o por respuestas cutáneas positivas a ácaros del polvo y cucaracha. Las infecciones por geohelmintos se detectaron mediante el examen de las muestras de heces y por la presencia de niveles de IgE anti-*Ascaris* en el plasma.

Resultados: la fracción atribuible poblacional para silbido reciente asociado con atopia (SPT y asIgE) para ácaro y cucaracha fue en torno de 10%. Se observó una asociación positiva y estadísticamente significativa entre los marcadores de atopia (tanto prueba cutánea como asIgE ≥ 3.5 KU/l) y silbido reciente en los adolescentes pero no en los niños. IgE anti-*Ascaris*, pero no infección activa, incrementó el riesgo de silbido (OR aj. 2.24, IC 95% 1.33-3.78) y asIgE (OR aj. 5.34, IC 95% 2.49-11.45). La asociación entre los marcadores de atopia fue más débil en los sujetos con presencia de sensibilización a *Ascaris* y la asociación entre prueba cutánea y silbido se atenuó en los sujetos con infección activa.

Conclusiones: La mayoría de los casos de silbido en nuestra población no fueron atribuidos a atopia para los ácaros del polvo y cucaracha. Sin embargo, la asociación entre los marcadores de atopia y silbido se incrementó con la edad. Estos resultados indican un papel potencial importante de la sensibilización a *Ascaris* como un factor de riesgo para

silbido y como un potencial modificador de la asociación entre marcadores de atopia entre los niños viviendo en áreas rurales del trópico.

Palabras clave: silbido, asIgE, prueba cutánea, IgE anti-*Ascaris*, Ecuador

2.2. Abstract

Background: Epidemiological data suggest that a minority of asthma cases in Latin America may be associated with allergic sensitization. This fact could be explained by the presence of distinct asthma phenotypes or by the attenuation of atopy by environmental factors including chronic helminth infections. Additionally, the association between asthma and atopy may increase with age because atopic asthma is more persistent and is likely to continue into adulthood. The aim of the present study was to explore the effects of geohelminth infections and age on the relationship between allergen-specific IgE (asIgE) and allergic effector responses, measured by skin prick test responses (SPT), and recent wheeze.

Methods: A case-control study nested within a cross-sectional survey was conducted among 376 children and adolescents (149 cases and 227 controls) aged 7-19 yrs living in rural communities of Afro-Ecuadorians in Esmeraldas province in Ecuador. Recent wheeze was used as a surrogate for asthma. Wheeze cases were selected based on the presence of recent wheeze and controls as a random sample of those without symptoms. Atopy was measured either by the presence of asIgE in serum or by SPT responses to house dust mite and cockroach. Geohelminth infections were measured by examination of stool samples and anti-*Ascaris* IgE in plasma.

Results: population attributable fraction for recent wheeze associated with atopy (SPT and asIgE) to mite and cockroach was around 10%. There was a statistically significant positive association between markers of atopy (both skin test and asIgE ≥ 3.5 KU/l) and recent wheeze in adolescents but not in children. Anti-*Ascaris* IgE, but no active infection, increased risk of wheeze (adj. OR 2.24, 95% CI 1.33-3.78) and asIgE (adj. OR adj. 5.34, 95% CI 2.49-11.45). The association between markers of atopy was weaker in subjects with presence of sensitization to *Ascaris* and the association between SPT and wheeze was attenuated in subjects with active infection.

Conclusions: Most cases of wheezing illness in our population were not attributable to atopy to house dust mite and cockroach. However, the association between markers of atopy and wheeze increased with age. These results indicate an important potential role of sensitization to *Ascaris* as a risk factor for wheeze and as potential modifier of the association between markers of atopy among children living in rural areas of the tropics.

Key words: wheeze, asIgE, skin prick test, anti-*Ascaris* IgE, Ecuador.

2.3.Introducción

Los resultados del estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Children*) sugieren que el asma es altamente prevalente en muchos países de América Latina, inclusive siendo la prevalencia tan alta como en los países industrializados.[1] Adicionalmente, la prevalencia de asma es consistentemente mayor en las poblaciones pobres de las zonas urbanas de América Latina,[2] pero parece ser menor en las zonas rurales.[3, 4] Las posibles explicaciones para estos resultados incluyen las diferencias en la exposición a riesgos ambientales asociados con la urbanización y la adquisición de un estilo de vida moderno.[1, 5]

Asma y atopia son condiciones relacionadas que presentan grandes diferencias en la incidencia y prevalencia así como en sus características clínicas dependiendo de la edad.[6] En general, sensibilización a aeroalérgenos parece incrementarse durante la niñez y la adolescencia y alcanza un pico en la tercera década de vida[7, 8]. Adicionalmente, un fenotipo más persistente de asma asociado con atopia ha sido definido en la infancia tardía e inicios de la adolescencia el cual puede continuar hasta la edad adulta.[6, 9] Estos hechos nos pueden llevar a pensar que posiblemente la relación entre asma y atopia puede ser diferente en niños y adolescentes. Posibles explicaciones para esa diferencia incluye cambios hormonales durante la pubertad, pero también diferencias en las exposiciones ambientales que serian específicas para cada etapa de la vida.[10]

La asociación entre el asma y la sensibilización atópica se incrementa de acuerdo al desarrollo económico.[11] En la fase II del estudio ISAAC, la fracción poblacional de asma atribuible a la atopia medida por la reactividad cutánea a alérgenos fue de 41% en los países de altos ingresos (Ingreso Nacional Bruto \geq \$9.200), mientras que sólo 20% en los países de bajos ingresos.[11] Resultados similares se obtuvieron con la presencia de IgE específica para aeroalérgenos comunes (45,6% vs 18,3%). Por otra parte, en los dos centros latinoamericanos incluidos en la fase II del estudio ISAAC (Pichincha, Ecuador y Uruguaiana, Brasil), sólo el 11% de asma fue atribuible a la prueba de reactividad cutánea a un panel de alérgenos.[11] En un estudio con una población diferente en una zona rural de Ecuador sólo el 2,4% de asma fue atribuible a reactividad cutánea.[12] Esta baja proporción de casos de asma atribuible a atopia podría explicarse por la presencia de distintos fenotipos de asma con diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes o por

la atenuación de la atopia o de las respuestas alérgicas mediadas por las células Th2 por factores ambientales, incluyendo las infecciones crónicas por helmintos.[13, 14]

La atopia se puede medir tanto por la presencia de IgE específica para aeroalérgenos comunes (asIgE) en suero o por la prueba cutánea usando extractos alérgicos.[15] La prueba cutánea es a menudo preferida en grandes estudios epidemiológicos ya que se realiza fácilmente, es de bajo costo, ofrece resultados inmediatos, y se utiliza comúnmente para validar los ensayos *in vitro* de IgE específica.[15] Sin embargo, los resultados del test cutáneo y asIgE están fuertemente disociados en algunas poblaciones, en particular en los países en desarrollo, donde una proporción significativa de las personas con asIgE no tienen respuestas cutáneas positivas a los mismos alérgenos.[11, 16-18] Esta observación se ha atribuido a una disminución de la regulación de las respuestas efectoras alérgicas causada por exposiciones ambientales, entre ellas las infecciones por helmintos.[19] Explicaciones alternativas incluyen el uso de extractos alérgicos no estandarizados, los niveles elevados de IgE total que lleva a ligaciones menos específicas por asIgE, o a las reacciones serológicas de falsos positivos causados por la reactividad cruzada entre los antígenos de geohelminos y aeroalérgenos.[15, 20]

En el presente estudio fueron testadas las hipótesis que las infecciones por geohelminos (*A. lumbricoides* y *T. trichiura*) modifican las asociaciones entre IgE específica para alérgenos, prueba cutánea, y silbido reciente. Debido a que la asociación entre asma y atopia puede variar entre niños y adolescentes, examinamos también el efecto de la edad en estas asociaciones.

2.4. Métodos

Área y población de estudio

El estudio se realizó en niños escolares y adolescentes (7-19 años) en las comunidades afro-ecuatorianas en los cantones Eloy Alfaro y San Lorenzo, en la provincia de Esmeraldas, noreste del Ecuador. Las características de la zona de estudio se han

descrito en detalle en otra publicación.[21] Brevemente, esta provincia se encuentra a una altura bajo los 100 mt. sobre el nivel del mar, presentando un clima húmedo tropical con una temperatura promedio de 25°C y humedad de 90%. La población es predominantemente de raza negra. Las principales actividades económicas son la industria del petróleo, el turismo, la extracción de madera y el aceite de palma africana. Esta provincia es considerada como una de las regiones más pobres del país con un ingreso per cápita por debajo del promedio nacional.[21]

Diseño del estudio

Un estudio transversal fue realizado entre marzo de 2005 y mayo de 2007 en 3.960 escolares con edades comprendidas entre los 6 a 16 años de edad.[12] Dentro de esta población, un estudio caso control anidado fue realizado entre noviembre de 2007 y marzo de 2009. Los niños elegibles para ser considerados como casos fueron aquellos cuyos padres respondieron positivamente a la pregunta: "¿El niño (a) ha tenido silbido al pecho en los últimos 12 meses (último año)?" en el estudio transversal. Los controles elegibles fueron aquellos niños con una respuesta negativa a la pregunta: "¿alguna vez en la vida, el niño (a) tuvo silbido al pecho (en cualquier época del pasado)? ". Al momento de la selección de casos y controles, un cuestionario corto fue administrado nuevamente a los padres. Los casos fueron aquellos niños con una segunda respuesta parental positiva a la primera pregunta. Cuatro controles por cada caso fueron seleccionados de una lista aleatoria generada por el programa STATA (versión 9) de entre los niños cuyos padres respondieron nuevamente de manera negativa a la segunda pregunta. Los individuos con respuestas inconsistentes en las dos preguntas en los dos cuestionarios fueron excluidos.

Tamaño de la muestra y poder del estudio

A través de un estudio piloto se estimó la prevalencia de asma y atopia en el área rural (7,3% y el 13,5%, respectivamente). Se calculó que una muestra de 4.000 niños proporcionaría 292 casos de asma para el estudio caso-control. Doscientos casos de asma (que permite una pérdida de aproximadamente 30%) y 800 controles serían reclutados (razón 1:4) con el fin de detectar efectos sobre el asma de OR <0,6 para exposiciones comunes (prevalencia de 40-60% prevalencia - por ejemplo, las infecciones por

geohelminthos y presencia de animales domésticos), y $OR < 0,4$ para exposiciones raras (10% - por ejemplo, antecedentes familiares de enfermedades alérgicas) con un poder del estudio de 80% y nivel de confianza del 95%. [21]

Cuestionario

Se aplicó un cuestionario a los padres o representantes del niño en presencia del niño, el cual incluye el núcleo principal de preguntas referentes a enfermedades alérgicas del estudio ISAAC fase II [22] y preguntas complementarias referentes al tratamiento de asma y los posibles factores de riesgo.

Prueba de reactividad cutánea

La sensibilización alérgica se midió mediante la prueba cutánea para siete extractos alergénicos (Greer Laboratories, Lenoir, North Carolina, USA): *Dermatophagoides pteronyssinus/fasrinae* mix, *Periplaneta americana*, *Alternaria tenuis*, perro gato, “9 southern grass mix” y “New stock fungi mix”, histamina como control positivo y solución salina como control negativo. Después de 15 minutos de la punción del alérgeno en el lado palmar del antebrazo utilizando lancetas ALK (ALK, Hungerford, UK), una reacción positiva se definió como una pápula con un diámetro medio de al menos 3 mm mayor que el control negativo. Para efectos del análisis, solo los individuos con pruebas cutáneas positivas para ácaro y/o cucaracha fueron considerados para la definición de reactividad cutánea. Esto fue considerado debido a que los datos del estudio de corte transversal que sirvió de base para este estudio caso-control mostró que los alérgenos de los ácaros del polvo y cucaracha son los alérgenos ambientales más importantes en esta zona y sólo el 3,1% de los niños con prueba cutánea negativa para ácaro y cucaracha tuvieron pruebas positivas para otros alérgenos. [12]

Detección de Inmunoglobulina E (IgE) específica para alérgenos

Muestras de sangre (7 ml) se obtuvieron por punción venosa de los participantes, se

centrifugaron y los sueros se almacenaron a -20 °C hasta el momento de su uso. IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro del polvo), *Periplaneta americana* (cucaracha americana) y *Ascaris lumbricoides* se midieron mediante el sistema de Pharmacia Inmuno-CAP (Phadia AB, Uppsala, Suecia), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La detección de IgE se limitó a *D. pteronyssinus* y *P. americana* en base a los resultados de estudios anteriores realizados en poblaciones similares en áreas rurales de Ecuador.[16, 23] En este estudio, asIgE fue analizado de tres formas: 1) nivel de IgE: la más alta concentración de asIgE observada para ácaro o cucaracha; 2) categorías de IgE: la más alta concentración de asIgE observada para ácaro o cucaracha dentro de los siguientes rangos , <0.70 , $\geq 0.70-3.49$, and ≥ 3.5 KU/l; 3) positividad de asIgE: tener cualquier asIgE ≥ 0.70 KU/l. Fue usado este punto de corte para tratar de excluir los títulos bajos de IgE que podrían representar reactividad cruzada con alérgenos de helmintos. Los niveles de IgE total fueron transformados logarítmicamente y expresados como media geométrica.

Examen parasitológico

Una única muestra de heces se obtuvo por cada niño y fue analizada para la detección de huevos y larvas de geohelminths mediante las técnicas de Kato Katz modificada (cuantificación de *A. lumbricoides* y *Trichuris trichiura*) y concentración con formol-éter (detección de todos los geohelminths incluyendo uncinarias y *Strongyloides stercoralis*).[24] Se clasificó a cada individuo como infectado y no infectado para cada uno de los helmintos. Debido a que la distribución de la estimativa del número de huevos por gramo de heces se mostró demasiado dispersa, los valores fueron transformados logarítmicamente y expresados como media geométrica. Entre los individuos infectados, la media geométrica de la intensidad de infección para *A. lumbricoides* fue 2.577 hpg (rango, 70-169.400) y 806 hpg (rango, 70-83.650) para *Trichuris trichiura*.

Espirometría

Cada niño realizó un ejercicio vigoroso de seis minutos y la espirometría fue realizada antes y cinco minutos después del ejercicio como descrito previamente.[25] El

valor más alto del Flujo Espiratorio Máximo (FEM) de entre cinco intentos, antes y después del ejercicio, se utilizó para determinar la presencia de broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE) de la siguiente manera: $[(\text{FEM pre-ejercicio} - \text{FEM post-ejercicio}) / \text{FEM pre-ejercicio}] \times 100$. Para efectos de este estudio, el Broncoespasmo Inducido por el Ejercicio se definió como una caída en el FEM después del ejercicio del 10%. El ritmo cardíaco antes y después del ejercicio fue registrado como una medida de la intensidad del ejercicio.

Análisis Estadístico

Un diagrama de Venn se utilizó para presentar la distribución de las respuestas de asIgE y prueba cutánea en los casos asmáticos y los controles por grupos de edad (niños: 7-11 años y adolescentes: 12-19 años). Estos grupos fueron seleccionados para diferenciar los efectos en la infancia tardía y en la adolescencia. Las diferencias en la prevalencia de asIgE ($\geq 0,70$ KU/l), prueba cutánea y los marcadores de infección por geohelmintos entre casos y controles se evaluaron utilizando la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según el caso. Las diferencias en la media geométrica de IgE total entre casos y controles se evaluaron mediante la prueba t de Student.

Las asociaciones de asIgE, prueba cutánea y IgE anti-*Ascaris* con silbido se estimaron mediante modelos de regresión logística con efecto aleatorio para ajustar por el efecto de agrupamiento por comunidad. Debido a que la edad fue considerada como un modificador del efecto, se construyeron modelos por separado para cada uno de los dos grupos de edad. *Odds Ratios* también fueron ajustados por sexo, enfermedades alérgicas de la madre, y el tabaquismo materno (en la gestación, primer año de vida del niño y actualmente). La Fracción Atribuible Poblacional (FAP), se calculó utilizando la siguiente fórmula: $P \times (\text{OR}-1) / \text{OR}$, donde P es la prevalencia de la prueba cutánea o asIgE entre los niños con silbido en el último año.

Se evaluó el efecto potencial de la infección activa por *Ascaris* y/o *Trichuris* e IgE anti-*Ascaris* en las siguientes asociaciones usando modelos de regresión logística con efecto aleatorio o modelos de regresión logística con la estimación “survey” (lleva en consideración el efecto del diseño caso-control y la estructura de los datos en dos niveles),

cuando apropiado: 1) silbido reciente y prueba cutánea, 2) silbido reciente y asIgE 3) prueba cutánea e asIgE. Adicionalmente, evaluamos el efecto individual de los marcadores de las infecciones por geohelminthos en sibilancias, asIgE, y prueba cutánea y el efecto conjunto a través de la estratificación en 4 grupos: 1) sin infección activa o sensibilización para *A. lumbricoides* (huevos en las heces o niveles de IgE anti-*Ascaris* no detectados), 2) infección activa, sin sensibilización (presencia de huevos en las heces pero niveles de IgE anti-*Ascaris* no detectados), 3) sin infección activa, pero evidencia de sensibilización (sin presencia de huevos en las heces pero presencia de niveles detectables de IgE anti-*Ascaris*), 4) infección activa en la presencia de sensibilización (presencia de huevos en las heces y niveles detectables de IgE anti-*Ascaris*).

Finalmente, un modelo de regresión logística multinomial se utilizó para estimar la asociación entre los marcadores de infección por geohelminthos y silbido entre los niños no atópicos (comparando sibilantes no atópicos con no sibilantes/no atópicos) y entre los niños atópicos (comparando sibilantes atópicos con no sibilantes/atópicos).[26] En todos los análisis fueron estimados *Odds Ratios* e Intervalos de confianza al 95%, utilizando el programa STATA, versión 10.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Pedro Vicente Maldonado, Ecuador. Un consentimiento escrito informado fue obtenido de los padres o representantes de cada niño. A los padres se les entregó una copia de todos los resultados de laboratorio y a todos los niños con infecciones por helmintos intestinales se les ofreció tratamiento adecuado.

2.5. Resultados

Un total de 839 niños (154 casos y 685 controles) fueron reclutados en el estudio caso control y cuestionarios completos fueron obtenidos de 831 niños (99.0%) (154 casos y 677 controles). La prueba cutánea fue realizada en 810 niños (96.5%) y muestras de heces fueron colectadas de 786 (93.7%). Medidas de asIgE, IgE total e IgE anti-*Ascaris*

fueron realizadas en una muestra de 379 niños (45.2%), incluyendo todos los casos para los que una muestra de plasma estaba disponible (150/154(97,4%)) y una muestra aleatoria de los controles (229 / 685 (33,4%)). El número de niños con datos completos para las silbido reciente y marcadores de atopia fue 376 (149 casos y 227 controles) e incluyendo las infecciones por geohelminintos fue 363 (142 casos y 221 controles).

El diagrama de Venn (Figura 1) mostró una substancial y similar proporción de niños en el rango de edad de 7-11 años con y sin silbido reciente (69,7% vs 73,3%) que no presentaron evidencia de atopia (medido usando prueba cutánea o asIgE para *D. pteronyssinus* o *P. americana*). En el grupo de edad de 12-19 años, 51,7% de los casos y el 70,1% de los controles no presentaron atopia. La segunda categoría más frecuente tanto en casos como en controles fue asIgE (en ausencia de reactividad cutánea) , y esta proporción aumentó de acuerdo con la edad (15,7% vs 21,7% en los casos y 13.3% vs 17.5% en los controles). Existió una mayor superposición de los dos marcadores de atopia en los casos comparado con los controles en los dos grupos de edad. Entre los casos, de los 49 individuos con asIgE, 22 (44,9%) presentaron prueba cutánea positiva, mientras que 75,6% de los 29 con prueba cutánea positiva tuvieron asIgE. Entre los 56 individuos con asIgE en el grupo control, 20 (35,7%) tuvieron prueba cutánea positiva y 69,0% de los 29 con prueba cutánea fueron positivos para asIgE. La concordancia entre los dos marcadores de atopia fue moderada y baja en casos y controles, respectivamente ($\kappa=0,423$ y $0,363$).

Las tablas 1 y 2 presentan las asociaciones de atopia y marcadores de infección por helmintos con silbido para los dos grupos de edad. En el análisis bivariado (Tabla1), se observó una asociación significativa entre marcadores de atopia (prueba cutánea y asIgE) y silbido reciente en el grupo de 12-19 años ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$; respectivamente) pero tales asociaciones no fueron observadas en el grupo de 7-11 años. En el análisis multivariado (Tabla 2), la asociación de asIgE con silbido fue positiva y estadísticamente significativa solo en el grupo de mayor edad y entre los individuos con niveles de IgE ≥ 3.50 KU/l (OR ajustado 3,90; IC 95% 1,39-10,96). Para alérgenos específicos, asIgE para ácaro y cucaracha no fue asociado con silbido en ninguno de los dos grupos de edad. Cuando sensibilización a *Ascaris* fue incluida en el modelo (no estratificado por edad) para la asociación entre asIgE y silbido como un variable de ajuste (datos no presentados), se observó una disminución del efecto (OR ajustado 1,47, IC 95% 0,89-2,41 vs. OR ajustado

con IgE *Ascaris* 1.18, IC 95% 0.70-1.98). Por el contrario, infección activa por *Ascaris* y/o *Trichuris* no alteró esta asociación.

La presencia de prueba cutánea positiva fue asociada con un mayor riesgo de silbido reciente en el grupo de mayor edad pero no en el grupo más joven (OR ajustado 2,99; IC 95% 1,31-6,80 vs. OR ajustado 1,20; IC 95% 0,48-2,99). En el caso de alérgenos específicos, prueba cutánea positiva para *D. pteronyssinus* fue significativamente asociado con silbido en adolescentes pero no en niños en el análisis bivariado ($p \leq 0,05$) (Tabla 1) y multivariado (OR ajustado 2.76; IC 95% 1.07-7.13) (Tabla 2). Una asociación no significativa fue observada entre prueba cutánea positiva para *P. americana* y silbido en los dos grupos de edad. La asociación entre prueba cutánea y silbido fue independiente de la infección activa o sensibilización a *Ascaris* (datos no presentados). Los FAPs para silbido reciente asociado con niveles detectables de asIgE y prueba cutánea fueron 10,5% y 10,0%, respectivamente. A pesar de que un efecto de la edad en la asociación entre marcadores de atopia y silbido reciente fue observado, el término de interacción no fue significativo tanto para asIgE como para prueba cutánea (p valor de la interacción: 0.368 and 0.234, respectivamente).

En el análisis bivariado, la presencia de IgE específica para *A. lumbricoides* fue significativamente asociada con silbido en los dos grupos de edad ($p \leq 0.001$ and $p \leq 0.01$), pero no se observaron diferencias significantes en la prevalencia de infección activa por *Ascaris* (detección de huevos en las heces) entre casos y controles ni en niños ni en adolescentes (Tabla 1). Después del ajuste por variables confundidoras (Tabla 2), la presencia de IgE anti-*Ascaris* estuvo asociado con un mayor riesgo de silbido en los dos grupos de edad (7-11 años, OR ajustado 2,06; 95% IC 1,05-4,03; 12-19 años, OR ajustado 3,00, IC 95% 1,37-6,56). La FAP para silbido reciente asociado con niveles detectables de IgE anti-*Ascaris* fue 45,9%.

No se observó asociación significativa entre atopia y broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE) (asIgE: OR ajustado 0,83; IC 95% 0,31-2,27; SPT: OR ajustado 2,11, IC 95% 0,41-10,91) (datos no presentados). Por otro lado, niños y adolescentes con sensibilización a *Ascaris* tendrían 6,1 veces más chance de desarrollar BIE que niños no sensibilizados, a pesar de que el efecto no fue estadísticamente significativo (IC 95% 0.34-

110.02). Esta asociación no fue estratificada por edad debido a los pequeños números en algunos grupos.

Infección activa o exposición a geohelminthos podrían modificar la asociación entre marcadores de atopia y silbido. La presencia de infección activa pareció reducir la magnitud de los ORs para la asociación entre prueba cutánea y silbido (Tabla 3). Presentar respuestas positivas para *D. pteronyssinus* o *P. americana* fue significativamente asociado con silbido entre los niños sin evidencia de infección activa (OR ajustado 3.52, IC 95% 1,05-11.79), mientras que ésta asociación se redujo y perdió la significancia entre los niños con infección activa (OR ajustado 1,59, IC 95% 0,72-3,54). No se observó una interacción significativa entre prueba cutánea e infección activa (p valor de la interacción=0,366). Contrariamente, la asociación entre prueba cutánea y silbido no fue significativamente alterada por la IgE sensibilización a *Ascaris* (Tabla 3) y observaciones similares fueron obtenidas para prueba cutánea positiva para ácaro y cucaracha cuando estos alérgenos fueron considerados separadamente (datos no presentados). Asociaciones positivas pero no significantes fueron observadas entre asIgE y silbido entre los niños sin *Ascaris* y/o *Trichuris* (OR ajustado 2,23, IC 95% 0,81-6,16) y entre esos sin IgE anti-*Ascaris* (OR ajustado 2,88; IC 95% 0,84-9,88), mientras que asociaciones nulas se observaron entre los niños con presencia de los dos marcadores de infección. Observaciones similares se obtuvieron cuando asIgE para ácaro o cucaracha fueron analizados separadamente (datos no presentados).

Para investigar si la presencia de infecciones con helmintos o IgE sensibilización a *A. lumbricoides* modifica la asociación entre los dos marcadores de atopia, examinamos la asociación entre asIgE y prueba cutánea en la presencia o ausencia de ambos marcadores de infección (Table 4). Los resultados mostraron una asociación significativa más débil entre asIgE y SPT en los niños con IgE anti-*Ascaris* comparado con los niños sin sensibilización (OR ajustado 44.19, IC 95% 3.40-373.80 vs. OR ajustado 8,80, IC 95% 2,64-29,28; p valor de la interacción, p=0,016). La presencia de infección activa por geohelminthos no alteró marcadamente esta asociación.

Adicionalmente, investigamos los efectos de los marcadores de infección por geohelminthos en silbido y atopia (Tabla 5). Niños con IgE anti-*Ascaris* elevado tuvieron un mayor riesgo de silbido reciente (OR ajustado 2,24; IC 95% 1,33-3,78), asIgE (OR

ajustado 5,34; IC 95% 2,49-11,45) pero no un mayor riesgo de prueba cutánea positiva (OR ajustado 1,15; IC 95% 0,45-2,95). Cuando asIgE fue incluida como una variable de ajuste en el modelo para la asociación entre IgE anti-*Ascaris* y silbido, no se observaron cambios significantes en la medida de efecto (OR ajustado 2,13; IC 95% 1,24-3,66). Más aún, IgE sensibilización a *Ascaris* fue fuertemente asociado con silbido atópico (ej. niños con silbido e asIgE ≥ 0.70 KU/l) (OR ajustado 6,98; IC 95% 2,69-18,8) y también significativamente asociado con silbido no atópico (OR ajustado 2,67; IC 95% 1,48-4,81). Por otro lado, infecciones activas por *A. lumbricoides* y/o *T. trichuira* no estuvieron asociadas con silbido reciente (independiente de atopía), pero infecciones por *Trichuris* redujeron significativamente la frecuencia de silbido atópico (OR ajustado 0,47; IC 95% 0,22-0,98). Esta observación se reflejó también en una fuerte asociación inversa entre la infección por *Trichuris* y prueba cutánea (OR ajustado 0,42, IC 95% 0,17-0,99). Infecciones activas con geohelminthos no estuvieron significativamente asociadas con EIB (*Ascaris*: OR ajustado 5,03; IC 95% 0,68-7,66; *Trichuris*: OR ajustado 1,83; IC 95% 0,48-6,99) (datos no presentados).

Finalmente para explorar el efecto conjunto de la infección activa y IgE sensibilización para *Ascaris* en los eventos de estudio, estratificamos los niños en 4 grupos de infección de acuerdo con la presencia o ausencia de infecciones y IgE anti-*Ascaris* (Tabla 5). Esta estratificación mostró asociaciones significantes entre la presencia de IgE anti-*Ascaris* y silbido reciente, la presencia asIgE y silbido atópico y no atópico que fue independiente de la presencia de huevos de helmintos en las heces. Asociaciones no significantes con los eventos de estudio fueron observados entre los niños sin niveles de IgE para *Ascaris* pero con infección activa.

2.6. Discusión

En el presente estudio caso-control, se exploraron las relaciones entre marcadores de atopía y silbido en niños y adolescentes de una zona rural de Ecuador y la influencia de la edad y marcadores de infección por geohelminthos en estas asociaciones. Únicamente el 30,3% de los niños (7-11 años) con silbido tuvieron evidencia de atopía para los alérgenos predominantes en nuestra población de estudio, ácaro del polvo y cucaracha, mientras que entre los adolescentes silbilantes (12-16 años) esta proporción se incrementó a 48,3%.

También se observó una fuerte asociación entre atopia y silbido solo en el grupo mayor de edad. Los resultados sugieren que IgE sensibilización a *Ascaris*, pero no infección activa por geohelminthos medida por la presencia de huevos en las muestras de heces, incrementó el riesgo de silbido y asIgE y disminuyó la fuerza de asociación entre prueba cutánea y asIgE en nuestra población. Estos resultados también indican que las infecciones activas por geohelminthos atenúan la asociación entre SPT y silbido, pero que la presencia de IgE anti-*Ascaris* es un importante factor de riesgo para silbido independiente de IgE específica para alérgenos. Nuestros datos resaltan la complejidad de las posibles interacciones entre helmintos y silbido.

El asma y silbido en la infancia son entidades complejas que se presentan con distintas características a diferentes edades, reflejando la influencia de factores ambientales y genéticos.[27] En nuestra población, la asociación entre el asma y la atopia se incrementó con la edad. Algunos estudios de cohorte han demostrado que el silbido transitorio y el silbido no atópico aparecen predominantemente en los primeros años de vida y en la infancia media, respectivamente. Por el contrario, silbilancia persistente, más comúnmente asociada con atopia e hiperrespuesta de las vías aéreas, aparece en la infancia tardía y a inicio de la adolescencia, siendo probable que continúe hasta la edad adulta.[9] Estudios previos en las zonas menos privilegiadas de América Latina evidenciaron una baja asociación entre silbido/asma y atopia y una predominancia del fenotipo no atópico en niños,[2, 28] mientras que un estudio en adultos jóvenes[29] en Chile y Brasil evidenció una fracción atribuible moderada y alta de sensibilización en asma, lo que sugiere que la edad de la población de estudio podría ser una de las posibles explicaciones para las diferencias encontradas. Estudios genéticos han investigado la influencia de la edad en el desarrollo de atopia y asma y han sugerido la presencia de diferentes genes de susceptibilidad para el asma en niños y en adultos.[6] Sin embargo, también se ha evidenciado que estos grupos podrían compartir similares genes de susceptibilidad pero presentar diferente expresión de la enfermedad.[6] La adolescencia está caracterizada por rápidos cambios hormonales, físicos y de comportamiento, los cuales podrían afectar el curso natural del asma. Hormonas sexuales pueden alterar la respuesta β 2-adrenérgica[30] y las hormonas femeninas parece que incrementan la producción de citocinas del tipo Th2 por las células de sangre periférica.[31] La leptina también se ha propuesto como una de las señales que controlan la maduración sexual.[32] y al mismo tiempo al parecer está involucrada en la regulación de la función

respiratoria.[33] También se ha sugerido un efecto directo de la leptina en la producción de IgE.[34] Finalmente, diferentes exposiciones ambientales podrían depender de la edad y algunas de estas podrían actuar con variable fuerza y algunas veces con efectos opuestos a diferentes edades.[10]

Los valores bajos de la fracción atribuible poblacional (FAP) de asma en relación a atopia encontrada en este estudio (10,5% para asIgE y 10,0% para prueba cutánea) son consistentes con los resultados de la fase II del estudio ISAAC realizado en niños de 8-12 años que mostraron valores de FAP, para prueba cutánea e IgE específica para alérgenos, menores o iguales que 20% en los países “no afluentes” (incluyendo, un centro de Ecuador y Brasil) y mayores que 40% en los países “afluentes”.[11] En un estudio en niños de una área urbana desprivilegiada de Brasil, la proporción de asma atribuible a la atopia se estimó en 24,5% cuando atopia se definió por la presencia de IgE alérgeno-específica.[35] Estos resultados sugieren que la asociación entre atopia y asma puede estar siendo superestimada principalmente en las zonas rurales y urbanas pobres de América Latina, lo que tiene implicaciones en el desarrollo de nuevas investigaciones y estrategias de prevención que se han centrado principalmente en el asma atópica. Una de las posibles explicaciones para estos resultados incluye el efecto de factores que podrían estar reduciendo atopia o el proceso de polarización hacia las respuestas Th2 como las exposiciones microbianas e infecciones, y en nuestra población las infecciones por helmintos.[1, 14]

En nuestro estudio, prueba cutánea positiva para ácaro o cucaracha estuvo positivamente asociada con un mayor riesgo de silbido sólo entre los niños sin infección activa por geohelminthos en comparación con los niños con infección activa, pero un claro efecto de *Ascaris*-IgE en esta relación no se observó. Sin embargo, tanto infección activa como sensibilización atenuaron la asociación entre asIgE y silbido. No se pudo confirmar estadísticamente una modificación de efecto. El ambiente del pulmón podría estar influenciado por factores específicos que promoverían la conversión de sensibilización alérgica para la inflamación alérgica.[19] Se ha sugerido que uno de esos factores podrían ser las infecciones por geohelminthos, en especial aquellos con una fase pulmonar, a través de su efecto en modular la inflamación alérgica.[19] Sin embargo, este efecto podría depender de la cronicidad de la infección. Las infecciones agudas podrían incrementar la respuesta inflamatoria y las infecciones crónicas podrían promover el efecto contrario.[36,

37] Adicionalmente, la intensidad de infección podría desempeñar un papel importante como lo demuestra un estudio realizado en Etiopia,[38] donde el efecto de la prueba cutánea para *D. pteronyssinus* en el riesgo de silbido se redujo en gran medida con el incremento de la intensidad de la infección por helmintos. Nuestro estudio no tuvo el poder necesario para mostrar el efecto de las infecciones graves.

La medición de la prueba cutánea y de IgE específica para alérgenos se realiza a menudo para la evaluación de posibles alergias y en algunos casos estas pruebas han sido usadas de una forma intercambiable. Este hecho sería un problema ya que algunos estudios han demostrado una disociación entre estas dos medidas en particular en los países de ingresos bajos y medios.[11, 16-18, 35] En nuestro estudio, menos de la mitad de los casos y controles con IgE específica tuvieron respuestas cutáneas positivas para los mismos alérgenos; sin embargo, una alta proporción de los niños con respuestas cutáneas positivas tuvieron niveles detectables de asIgE. Una posible explicación de la baja concordancia entre éstas medidas, incluye el uso de extractos no estandarizados los cuales podrían mostrar potencia variable y podrían estar contaminados con otras proteínas.[39] Otro factor es la presencia de infecciones por helmintos que podrían influir en la asociación entre asIgE y prueba cutánea de tres maneras: 1) infecciones adquiridas después de la sensibilización podría modular las respuestas alérgicas efectoras, medidas por la reactividad de la prueba cutánea [19]; 2) estimulando la producción de niveles elevados de IgE total lo que resultaría en falsos positivos para IgE alérgeno-específica debido a ligaciones inespecíficas [15, 20] y 3) asIgE podría ser producida por reactividad cruzada con otros antígenos, como los de *Ascaris*. [40] En nuestro estudio, la presencia de sensibilización a *Ascaris* atenuó significativamente la asociación entre asIgE y prueba cutánea, corroborando posiblemente el primer efecto antes señalado. Sin embargo, la baja precisión de los estimados podría comprometer los resultados. Los altos niveles de IgE total en los casos y controles se deben probablemente a la IgE contra los helmintos y a la síntesis inespecífica y policlonal de IgE. La síntesis policlonal podría reducir la producción de anticuerpos IgE específicos, un efecto que podría dar lugar a una relación inversa entre niveles de IgE total y específica.[41] Sin embargo, nuestros datos no demostraron tal relación inversa (datos no presentados). Hay evidencia creciente que apunta hacia una significativa reacción cruzada entre helmintos y una amplia gama de alérgenos de invertebrados.[40] En nuestro estudio, la posibilidad de reacción cruzada podría ser en parte excluida considerando que se usó un punto de corte más alto para determinar la

positividad de asIgE ($\geq 0,7$ KU /l). De esta manera se intentó eliminar los bajos títulos de IgE que podrían representar IgE para antígenos de helmintos que reaccionan cruzadamente con alérgenos de invertebrados.

Varios estudios previos de diferentes regiones geográficas han presentado una asociación inversa entre prueba cutánea e infecciones por *A. lumbricoides*, *Trichuris trichiura* and *Schistosoma mansoni*. [13] Sin embargo, otros estudios han fallado en demostrar una asociación o inclusive han reportado un incremento en el riesgo de prueba cutánea. [13] En nuestro estudio, infección por *Trichuris* determinada por huevos en las heces disminuyó el riesgo de reactividad cutánea lo cual corrobora los resultados de un estudio transversal anterior cuya población sirvió de base para el presente estudio. [12] Nuestros resultados también sugieren que sensibilización a *Ascaris lumbricoides*, pero no infección actual, fue positivamente asociado con asIgE pero no con prueba cutánea (Tabla 5). Estudios en Alemania [42] y Brasil [43] en niños escolares y pre-escolares con intensidad de infección moderada también demostraron que IgE seropositividad para *Ascaris* fue fuertemente asociado tanto con asIgE como con prueba cutánea. Algunos factores podrían afectar el efecto de helmintos en alergia incluyendo el tiempo de la primera infección, duración e intensidad de infección y el tipo de parásito. [13] Infecciones intensas y persistentes podrían suprimir atopia a través de una fuerte estimulación de las células T reguladoras y citocinas anti-inflamatorias. [44] Por otro lado, infecciones moderadas, como en nuestra población, podrían fallar en estimular la red anti-inflamatoria y por lo tanto, incrementar la reacción a alérgenos ambientales. [44] Otro factor que podría explicar estos resultados es la predisposición alérgica que haría que las personas respondan con una producción de IgE a cualquiera de las proteínas extrañas ya sea en los pulmones o en el intestino. [45] Sin embargo, no podemos excluir la posibilidad de que IgE anti-*Ascaris* podría promover a través de un mecanismo no específico (reactividad cruzada) altos niveles de asIgE. [40]

Los síntomas de asma fueron inversamente asociados con infección por uncinarias pero positivamente asociados con la presencia de *A. lumbricoides* en un meta-análisis de estudio transversales. [46] Sin embargo, considerando solo los estudios que usaron silbido como evento, ninguno de las infecciones individuales tuvieron un efecto significativo en silbido. [46] Al contrario, IgE sensibilización para *A. lumbricoides* ha sido identificado como un factor de riesgo para silbido/asma e hiperreactividad bronquial. [47, 48] En

algunos de estos estudios la asociación entre sensibilización a *Ascaris* y silbido podría ser el resultado de anticuerpos con reactividad cruzada entre helmintos y alérgenos de invertebrados y han tratado por métodos epidemiológicos de controlar este hecho. En una población urbana de Costa Rica con baja prevalencia de helmintiasis, IgE anti-*Ascaris* fue un factor de riesgo para prueba cutánea e hiperrespuesta bronquial; sin embargo, cuando asIgE fue introducido en el modelo, perdió la significancia.[48] Otro estudio conducido en Bangladesh, sensibilización a *Ascaris* fue un factor independiente para silbido aún después de ajustar para IgE contra ácaro en niños con altas cargas parasitarias.[47] De acuerdo con este último resultado, en el presente estudio realizado en una población con alta prevalencia de infección (>50%) y moderada carga parasitaria, encontramos un fuerte efecto de sensibilización a *Ascaris* en el riesgo de silbido el cual fue independiente de asIgE. Estos resultados sugieren que posiblemente el efecto de reactividad cruzada dependería de la intensidad de infección por *Ascaris*.

Adicionalmente, IgE anti-*Ascaris* fue un factor de riesgo para silbido atópico y no atópico siendo atopia definida por la presencia de IgE. Hay datos muy limitados de la asociación entre helmintos intestinales y silbido atópico y no atópico. Pereira *et al*[28] presentó datos que sugieren que *A. lumbricoides* (huevos en las heces) fue un importante factor de riesgo para silbido no atópico en una comunidad desprivilegiada en el sur de Brasil con una baja prevalencia de infección. Otro estudio en una área urbana en África del Sur mostró que los niños con IgE anti-*Ascaris*, pero no huevos en las heces, tuvieron un mayor incremento de asma atópica (alguna vez en la vida y reciente).[49] En un estudio en Brasil en pre-escolares con moderada intensidad de infección, infección por *Trichuris* fue positivamente asociado con silbido atópico e IgE anti-*Ascaris* con silbido atópico y no atópico.[43] Como descrito previamente diferencias entre estudios podrían estar relacionados a la duración e intensidad de infección y al tipo de marcador de infección parasitario empleado. Por lo tanto, estos resultados sugieren que en nuestra población *Ascaris* podría incrementar la respuesta atópica mediada por IgE y promover inflamación alérgica en las vías aéreas, pero al mismo tiempo incrementar el riesgo de silbido a través de un mecanismo no atópico debido a su paso a través del pulmón durante parte de su ciclo de vida. Estudios experimentales han demostrado que ratas atímicas exhiben una respuesta eosinofílica bronquial a la infección con *A. sum* la cual fue independiente de las respuestas IgE específicas.[50]

Este como otros estudios apuntan a importantes diferencias entre los dos marcadores de infección por geohelminthos (infección activa y sensibilización) cuando se han investigado sus efectos en otras enfermedades.[51] En nuestro estudio, se observó una baja concordancia entre la presencia de huevos en las heces y detección de IgE anti-*Ascaris* ($\kappa=0.045$). Una explicación es que respuestas de IgE para *Ascaris* podrían representar la inmunidad en contra de los parásitos. Por lo tanto, individuos con una fuerte respuesta podrían ser negativos para huevos o tener bajas cargas parasitarias e individuos con alta carga parasitaria podría presentar respuestas inmunes bajas. Además, la ausencia de huevos en las heces podría estar indicando la presencia de una fuerte respuesta Th2 que tendría un efecto en alergia y otras co-infecciones.[51]

Este estudio fue el uso de una definición de caso ampliamente usada en estudios epidemiológicos (silbido en los últimos 12 meses) lo que permitió la comparación con otros estudios. Se usaron medidas objetivas para determinar atopia (prueba cutánea y asIgE) y para determinar la prevalencia de infecciones por helmintos. Una limitación del estudio fue el reducido tamaño de la muestra lo que limitó el poder para detectar asociaciones significantes.

En conclusión, en una área rural tropical del Ecuador la mayoría de casos de asma no fueron atribuidos a atopia para ácaro y cucaracha. Sin embargo, la asociación entre marcadores de atopia y silbido incrementó con la edad. Estos resultados apuntan a una compleja relación entre marcadores de infección por helmintos y silbido. La asociación entre los marcadores de atopia fue más débil en los sujetos con presencia de sensibilización a *Ascaris* y la asociación entre prueba cutánea y silbido se atenuó en los sujetos con infección activa. También, los resultados sugieren un importante papel de la sensibilización a *Ascaris* en el riesgo de silbido que fue independiente de asIgE y como un potencial modificador de la asociación entre marcadores de atopia entre los niños viviendo en áreas rurales del trópico Estudios experimentales, clínicos, inmunológicos y estudios epidemiológicos longitudinales serán necesarios para esclarecer los mecanismos involucrados en esta asociación.

2.7. Tablas

Tabla 1. Niveles de IgE, prueba cutánea e infecciones por geohelmintos en casos asmáticos y controles no asmáticos (N=376)

Variables	7-11 años		12-19 años	
	Casos n=89	Controles n=90	Casos n=60	Controles n=137
Sexo				
Masculino	47 (52,8%)	48 (53,3%)	36 (60,0%)	81 (59,1%)
Femenino	42 (47,2%)	42 (46,7%)	24 (40,0%)	57 (40,9%)
Prueba cutánea				
Cualquier alérgeno (ácaro o cucaracha)				
Negativo (<3mm)	76 (85,4%)	78 (86,7%)	44 (73,3%)	120 (87,6%)
Positivo (≥3mm)	13 (14,6%)	12 (13,3%)	16 (26,7%)	17(12,4%)*
Ácaro	10 (11,2%)	7 (7,8%)	11 (18,3%)	11 (8,03%)*
Cucaracha	4 (4,5%)	6 (6,7%)	6 (10,0%)	9 (6,6%)
Yerbas	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,7%)	3 (2,2%)
Gato	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1(0,7%)
Perro	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,7%)	0 (0%)
Hongos	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Alternaria</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
IgE específica para alérgenos (asIgE)				
Cualquier asIgE (ácaro o cucaracha)				
Negativo (<0,70 KU/l)	64 (71,9%)	70 (77,8%)	36 (60,0%)	101 (73,7%)
Positivo (≥0,70 KU/l)	25 (28,1%)	20 (22,2%)	24 (40,0%)	36 (26,3%)*
Nivel de asIgE (ácaro o cucaracha)				
<0,70 KU/l	64 (72,0%)	70 (77,8%)	36 (60,0%)	103(75,2%)*
0,70-3,49 KU/l	12 (13,4%)	14 (15,5%)	13 (21,7%)	26 (19,0%)
≥3,50 KU/l	13 (14,6)	6 (6,7)	11 (18,3%)	8 (5,8%)
IgE para ácaro (≥0,70 KU/l)	16 (18,0%)	11 (12,2%)	18 (30,0%)	27 (19,7%)
IgE para cucaracha (≥0,70 KU/l)	15 (16,9%)	13 (14,4%)	11 (18,3%)	18 (13,1%)
IgE anti-<i>Ascaris</i> (≥0,70 KU/l)	66 (74,2%)	46 (51,1%)*	49 (81,75)	84(61,3%)*
IgE total (UI/ml), MG (IC 95%)[§]	681,14 530,95-873,81)	368,99** (268,63-506,83)	633,14 (467,41-857,64)	466,49 (366,31-594,07)
Broncoespasmo Inducido por ejercicio⁽¹⁴⁾				
No	73 (85,0%)	84 (95,5%)	48 (85,7%)	129 (97,0%)
Si	12 (14,1%)	4 (4,6%)*	8 (14,3%)	4 (3,0%)*
Infecciones por helmintos⁽¹³⁾				
Cualquier helminto	64 (74,4%)	65 (73,0%)	39 (69,6%)	95 (72,0%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	39 (45,4%)	47 (52,8%)	26 (46,4%)	58 (43,9%)

<i>Trichuris trichiura</i>	56 (65,1%)	55 (61,8%)	26 (46,4%)	74 (56,1%)
Uncinarias	5 (5,8%)	3 (3,4%)	4 (7,1%)	17 (12,9%)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1(0,8%)

MG, Media Geométrica

Comparación de casos y controles: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher

§ Comparación de casos y controles: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; prueba t de Student

Los números de los valores perdidos se encuentran en paréntesis

Broncoespasmo Inducido por Ejercicio= caída de un 10% en el flujo espiratorio máximo después del ejercicio

Tabla 2. Asociaciones de silbido reciente con IgE específico para alérgenos, prueba cutánea para ácaro y cucaracha e IgE para *Ascaris*.

	7-11 años (n=179)			12-19 años (n=197)			Total (N=376)			
	Controles n	Casos n	OR (IC 95%)*	Controles n	Casos n	OR (IC 95%)*	Controles n	Casos n	OR(IC 95%)**	FAP (%)
Niveles de IgE para ácaro o cucaracha (KU/l)										
<0,70	70	64	1,0	103	36	1,0	173	100	1,0	
0,70-3,49	14	12	0,75 (0,30-1,86)	26	13	1,37 (0,61-3,06)	40	25	1,05 (0,57-1,92)	0,80
≥3,50	6	13	1,92 (0,64-5,75)	8	11	3,90 (1,39-10,96) ⁺⁺	14	24	2,88 (1,35-6,12) ⁺⁺	10,52
asIgE para ácaro o cucaracha (≥0,70 KU/l)										
negativo	70	64	1,0	101	36	1,0	171	100	1,0	
positivo	20	25	1,10 (0,53-2,29)	36	24	1,79 (0,91-3,52)	56	49	1,47 (0,89-2,41)	10,52
IgE para ácaro (≥0,70 KU/l)										
negativo	79	73	1,0	110	42	1,0	189	115	1,0	
positivo	11	16	1,38 (0,56-3,39)	27	18	1,77 (0,86-3,68)	38	34	1,64 (0,93-2,89)	8,91
IgE para cucaracha (≥0,70 KU/l)										
negativo	77	74	1,0	119	49	1,0	196	123	1,0	
positivo	13	15	0,97 (0,41-2,31)	18	11	1,46 (0,61-3,47)	31	26	1,20 (0,65-2,23)	2,91
IgE para <i>Ascaris</i> (≥0,70 KU/l)										
negativo	44	23	1,0	53	11	1,0	97	34	1,0	
positivo	46	66	2,06 (1,05-4,03) ⁺	84	49	3,00 (1,37-6,56) ⁺⁺	130	115	2,47 (1,50-4,07) ⁺⁺⁺	45,93

Prueba cutánea para ácaro o cucaracha (≥ 3 mm)										
negativo	78	76	1,0	120	44	1,0	198	120	1,0	
positivo	12	13	1,20 (0,48-2,99)	17	16	2,99 (1,31-6,80) ⁺⁺	29	29	2,05 (1,11-3,78) ⁺	9,97
Prueba cutánea para ácaro (≥ 3 mm)										
negativo	83	79	1,0	126	49	1,0	209	128	1,0	
positivo	7	10	1,40 (0,47-4,21)	11	11	2,76 (1,07-7,13) ⁺	18	21	2,15 (1,04-4,42) ⁺	7,54
Prueba cutánea para cucaracha (≥ 3 mm)										
negativo	84	85	1,0	128	54	1,0	212	139	1,0	
positivo	6	4	0,80 (0,19-3,33)	9	6	1,91 (0,61-6,03)	15	10	1,37 (0,56-3,34)	1,81

FAP, Fracción Atribuible Poblacional

*ORs estimados por modelos de regresión logística con efecto aleatorio y ajustado por sexo, enfermedades alérgicas de la madre y tabaquismo materno

**ORs estimado por modelos de regresión logística con efecto aleatorio y ajustado por edad, sexo, enfermedades alérgicas de la madre y tabaquismo materno

⁺p \leq 0,005; ⁺⁺p \leq 0,01; ⁺⁺⁺p \leq 0,001

Tabla 3. Asociación de silbido con IgE específica para alérgenos (asIgE) y prueba cutánea para ácaro y cucaracha estratificado por la presencia de marcadores de infección por geohelminetos, *Ascaris* y/o *Trichuris* e IgE anti-*Ascaris*.

IgE anti-<i>Ascaris</i> (KU/l)								
<0,70 (n=131)					≥0,70 (n=245)			
	Controles	Casos	OR (IC 95%)	p	Controles	Casos	OR (IC 95%)	p
asIgE (KU/l)								
<0,70	88	28	1,0		83	72	1,0	
≥0,70	9	6	2,88 (0,84-9,88)	0,093	47	43	1,00 (0,56-1,76)	0,993
Prueba cutánea								
Negativa	86	28	1,0		112	92	1,0	
Positiva	11	6	2,53 (0,77-8,27)	0,125	18	23	1,96 (0,93-4,12)	0,075
Infección por <i>A. lumbricoides</i> y/o <i>T. trichiura</i>								
Negativo (n=112)					Positivo (n=251)			
	Controles	Casos	OR (IC 95%)	p	Controles	Casos	OR (IC 95%)	p
asIgE (KU/l)								
<0,70	49	23	1,0		116	73	1,0	
≥0,70	21	19	2,23 (0,81-6,16)	0,123	35	27	1,05 (0,56-1,98)	0,870
Prueba cutánea								
Negativa	58	29	1,0		134	85	1,0	
Positiva	12	13	3,52 (1,05-11,79)	0,041	17	15	1,59 (0,72-3,54)	0,253

asIgE y prueba cutánea para ácaro o cucaracha

ORs estimados por regresión logística con efecto aleatorio y ajustado por edad, sexo, tabaquismo materno y enfermedades alérgicas de la madre.

Tabla 4. Asociación entre IgE específica para alérgenos (asIgE) y prueba de reactividad cutánea para ácaro y cucaracha, estratificado por la presencia y ausencia de infección por *Ascaris* y/o *Trichuris* e IgE anti-*Ascaris*.

		IgE Anti- <i>Ascaris</i> (KU/l)					
		<0,70 (n=131)			≥0,70 (n=245)		
	Prueba cutánea	OR (IC 95%)	p	Prueba cutánea	OR (IC 95%)	p	
asIgE (KU/l)	n(%) / N			n(%) / N			
<0,70	6 (5,2)/116	1,0		10 (6,5)/155	1,0		
≥0,70	11 (73,3)/15	44,19 (3,40-373,80)	0,005	31 (34,4)/90	8,80 (2,64-29,28)	0,001	
Infección por <i>A. lumbricoides</i> and/or <i>T. trichiura</i>							
		Negativo (n=112)			Positivo (n=251)		
	Prueba cutánea	OR (IC 95%)	p	Prueba cutánea	OR (IC 95%)	p	
asIgE (KU/l)	n (%) / N			n(%) / N			
<0,70	6 (8,3)/72	1,0		10 (5,3)/189	1,0		
≥0,70	15 (47,5)/40	14,04 (3,44-57,29)	<0,001	22 (35,5)/62	9,16 (2,39-35,07)	0,002	

asIgE y prueba cutánea para ácaro o cucaracha

ORs estimados por regresión logística con estimación “survey” y ajustado por edad, sexo y enfermedades alérgicas de la madre.

Tabla 5. Asociaciones de los marcadores de infección por geohelminintos con silbido reciente, prueba de reactividad cutánea e IgE específica (asIgE) para ácaro del polvo y cucaracha.

	Atopia		Silbido		
	Prueba cutánea ^a OR (IC 95%)	asIgE ^b OR (IC 95%)	Total ^c OR (IC 95%)	atópico ^d OR (IC 95%)	no atópico ^e OR (IC 95%)
IgE anti-<i>Ascaris</i>					
<0,70 KU/l	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
≥0,70 KU/l	1,15 (0,45-2,95)	5,34 (2,49-11,45) ⁺⁺⁺	2,24 (1,33-3,78) ⁺⁺	6,98 (2,69-18,08) ⁺⁺⁺	2,67 (1,48-4,81) ⁺⁺⁺
Infección <i>A. lumbricoides</i>					
Negativo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Positivo	0,82 (0,41-1,64)	0,86 (0,53-1,41)	0,90 (0,55-1,48)	0,76 (0,37-1,55)	0,99 (0,57-1,73)
Infección <i>T. trichiura</i>					
Negativo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Positivo	0,42 (0,17-0,99) ⁺	0,78 (0,47-1,28)	0,72 (0,44-1,18)	0,47 (0,22-0,98) ⁺	0,82 (0,46-1,47)
Infección <i>A. lumbricoides</i> y/o <i>T. trichiura</i>					
Negativo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Positivo	0,68 (0,32-1,47)	0,74 (0,44-1,23)	0,94 (0,55-1,62)	0,49 (0,23-1,04)	1,20 (0,63-2,26)
<i>A. lumbricoides</i>/IgE anti-<i>Ascaris</i>					
Huevos -/IgE-	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Huevos +/IgE-	0,64 (0,10-3,99)	0,30 (0,04-2,31)	0,80 (0,33-1,91)	-----	1,02 (0,40-2,61)
Huevos -/ IgE+	1,01 (0,40-2,54)	3,54 (1,48-8,45) ⁺⁺	2,18 (1,08-4,42) ⁺	4,26 (1,35-13,39) ⁺⁺	2,58 (1,13-5,91) ⁺
Huevos +/ IgE+	0,94 (0,40-2,19)	3,36 (1,53-7,38) ⁺⁺	2,03 (1,01-4,05) ⁺	3,73 (1,20-11,61) ⁺	2,39 (1,06-5,38) ⁺

^{a,b}OR ajustado por edad, sexo, escolaridad materna, ingreso familiar, orden de nacimiento, disposición de excrementos y tratamiento antihelmíntico reciente.

^{c,d,e}OR ajustado por edad, sexo, enfermedades alérgicas de la madre, tabaquismo materno, escolaridad materna, ingreso familiar, orden de nacimiento, disposición de excrementos, perro dentro de la casa actualmente, tratamiento antihelmíntico reciente.

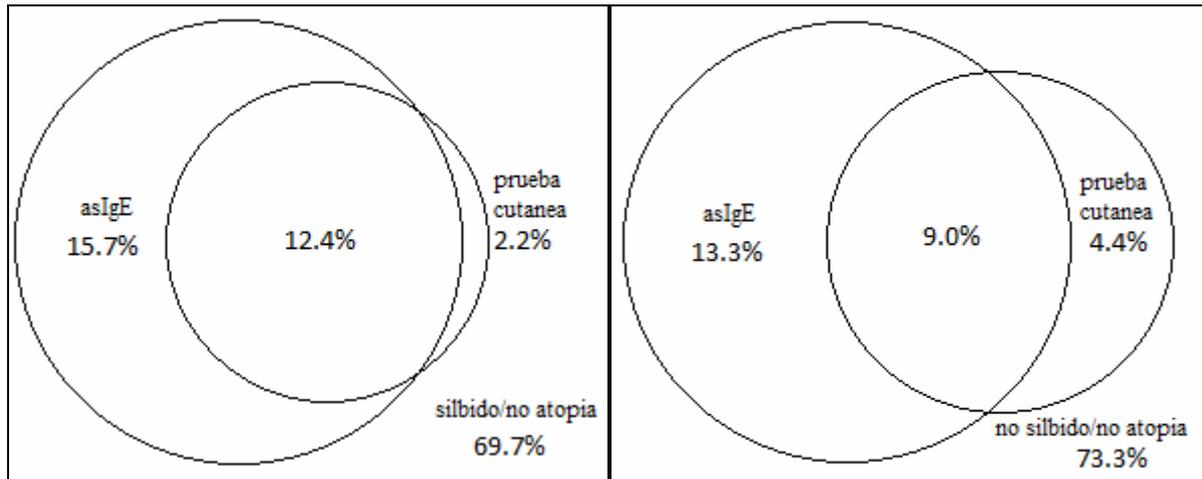
⁺p≤0,05; ⁺⁺p≤0,01; ⁺⁺⁺p≤0,001

2.8. Figuras

7-11 años

Casos (n=89)

Controles (n=90)



12-19 años

Casos (n=60)

Controles (n=137)

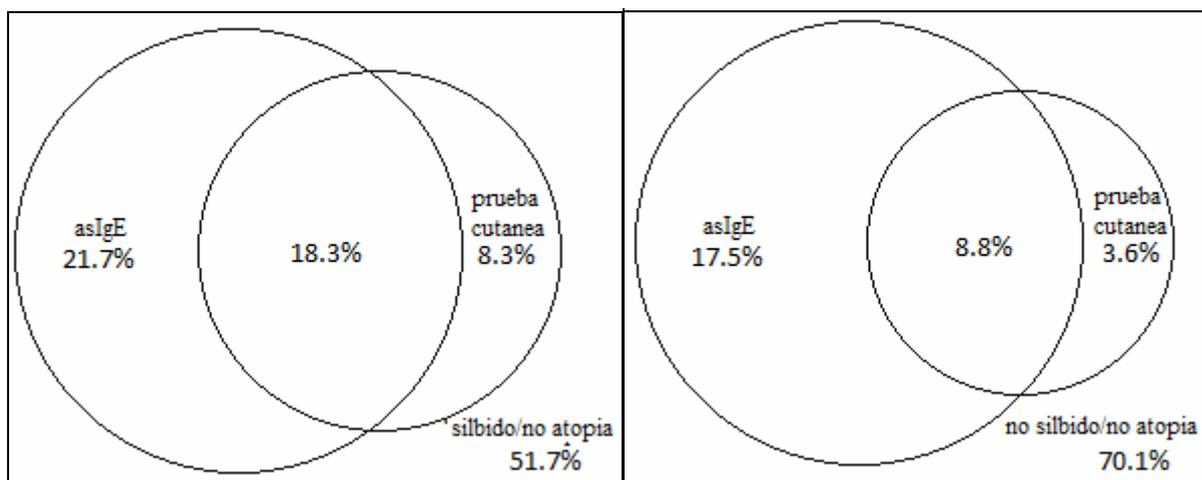


Fig. 1. Diagramas de Venn proporcionales para la superposición entre prueba cutánea e IgE específica para ácaro y cucaracha en casos con silbido y controles sin silbido por grupos de edad (N=376).

2.9. Referencias:

1. Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML: **Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity.** *Allergy* 2009, **64**(1):5-17.
2. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pineiro A, Caceres DE, Lanata CF: **Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town.** *Thorax* 2001, **56**(8):607-612.
3. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB: **Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **168**(3):313-317.
4. Schei MA, Hessen JO, Smith KR, Bruce N, McCracken J, Lopez V: **Childhood asthma and indoor woodsmoke from cooking in Guatemala.** *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004, **14 Suppl 1**:S110-117.
5. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: **The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report.** *Allergy* 2004, **59**(5):469-478.
6. Bottema RW, Reijmerink NE, Koppelman GH, Kerkhof M, Postma DS: **Phenotype definition, age, and gender in the genetics of asthma and atopy.** *Immunol Allergy Clin North Am* 2005, **25**(4):621-639.
7. Gruber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U: **Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guerin-vaccinated and nonvaccinated children.** *Pediatrics* 2001, **107**(3):E36.
8. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ: **A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**(2):176-180.
9. Stein RT, Martinez FD: **Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach.** *Paediatr Respir Rev* 2004, **5**(2):155-161.
10. Subbarao P, Becker A, Brook JR, Daley D, Mandhane PJ, Miller GE, Turvey SE, Sears MR: **Epidemiology of asthma: risk factors for development.** *Expert Rev Clin Immunol* 2009, **5**(1):77-95.
11. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, Garcia-Marcos L, Gotua M, Gratziou C, van Hage M *et al*: **Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children.** *Am J Respir Crit Care Med* 2007, **176**(6):565-574.
12. Moncayo AL, Vaca M, Oviedo G, Erazo S, Quinzo I, Fiaccone RL, Chico ME, Barreto ML, Cooper PJ: **Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador.** *Thorax* 2010, **65**(5):409-416.

13. Cooper PJ: **Interactions between helminth parasites and allergy.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009, **9**(1):29-37.
14. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M: **Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10.** *Lancet* 2000, **356**(9243):1723-1727.
15. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, Sicherer S, Golden DB, Khan DA, Nicklas RA *et al*: **Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, **100**(3 Suppl 3):S1-148.
16. Cooper PJ, Mitre E, Moncayo AL, Chico ME, Vaca MG, Nutman TB: **Ascaris lumbricoides-induced interleukin-10 is not associated with atopy in schoolchildren in a rural area of the tropics.** *J Infect Dis* 2008, **197**(9):1333-1340.
17. van den Biggelaar AH, Lopuhaa C, van Ree R, van der Zee JS, Jans J, Hoek A, Migombet B, Borrmann S, Luckner D, Kremsner PG *et al*: **The prevalence of parasite infestation and house dust mite sensitization in Gabonese schoolchildren.** *Int Arch Allergy Immunol* 2001, **126**(3):231-238.
18. Perzanowski MS, Ng'ang'a LW, Carter MC, Odhiambo J, Ngari P, Vaughan JW, Chapman MD, Kennedy MW, Platts-Mills TA: **Atopy, asthma, and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya.** *J Pediatr* 2002, **140**(5):582-588.
19. Cooper PJ, Barreto ML, Rodrigues LC: **Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations.** *Br Med Bull* 2006, **79-80**:203-218.
20. Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR, Platts-Mills TA, Sampson HA, Sicherer SH, Weinstein AM *et al*: **Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases.** *J Allergy Clin Immunol* 2000, **105**(6 Pt 1):1077-1084.
21. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Rodriguez A, Alcantara-Neves NM, Genser B, de Carvalho LP, Stein RT, Cruz AA, Rodrigues LC *et al*: **Risk factors for asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of a cross-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study).** *BMC Pulm Med* 2006, **6**:24.
22. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP: **Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods.** *Eur Respir J* 2004, **24**(3):406-412.

23. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Strachan DP, Anderson HR, Rodriguez EA, Gaus DP, Griffin GE: **Risk factors for atopy among school children in a rural area of Latin America.** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**(6):845-852.
24. WHO: **Diagnostic techniques for intestinal parasitic infections (IPI) applicable to primary health care (PHC) services.** . Geneva: WHO; 1985.
25. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Moncayo AL, Bland JM, Mafla E, Sanchez F, Rodrigues LC, Strachan DP, Griffin GE: **Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial.** *Lancet* 2006, **367**(9522):1598-1603.
26. Barreto ML, Cunha SS, Fiaccone R, Esquivel R, Amorim LD, Alvim S, Prado M, Cruz AA, Cooper PJ, Santos DN *et al*: **Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center.** *Respir Res* 2010, **11**:167.
27. Wright AL: **Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood.** *Clin Rev Allergy Immunol* 2002, **22**(1):33-44.
28. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, Jones MH, Escouto D, Dias AC, Weiland SK, Stein RT: **Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children.** *Eur Respir J* 2007, **29**(6):1154-1160.
29. Rona RJ, Vargas C, Vianna EO, Bustos P, Bettioli H, Amigo H, Mackenney J, Barbieri MA: **Impact of specific sensitization on asthma and rhinitis in young Brazilian and Chilean adults.** *Clin Exp Allergy* 2008, **38**(11):1778-1786.
30. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ: **Paradoxical down-regulation and desensitization of beta2-adrenoceptors by exogenous progesterone in female asthmatics.** *Chest* 1997, **111**(4):847-851.
31. Menzies FM, Henriquez FL: **Immunomodulation by the Female Sex Hormones.** *The Open Infectious Diseases Journal* 2009, **3**:61-72.
32. Shalitin S, Phillip M: **Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth - a review.** *Int J Obesity* 2003, **27**(8):869-874.
33. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, Schwartz AR, Smith PL: **Leptin, obesity, and respiratory function.** *Respir Physiol* 2000, **119**(2-3):163-170.
34. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA: **Effect of leptin on allergic airway responses in mice.** *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**(1):103-109.
35. Cunha SS, Barreto ML, Fiaccone RL, Cooper PJ, Alcantara-Neves NM, Simoes Sde M, Cruz AA, Rodrigues LC: **Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil.** *Rev Panam Salud Publica* 2010, **28**(6):405-411.

36. Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, Nida H, Yimam M, Hall A, Venn AJ, Britton JR, Hubbard R, Lewis SA: **Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **167**(10):1369-1373.
37. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X: **Ascaris lumbricoides infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**(11):1489-1493.
38. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, McElroy P, Custovic A, Woodcock A, Pritchard D *et al*: **Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study.** *Lancet* 2001, **358**(9292):1493-1499.
39. American Academy of Allergy AaIA: **The use of standardized allergens extracts.** *Journal Allergy Clinical Immunology* 1997, **99**:583-586.
40. Acevedo N, Caraballo L: **IgE cross-reactivity between Ascaris lumbricoides and mite allergens: possible influences on allergic sensitization and asthma.** *Parasite Immunol* 2011.
41. Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N: **Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum.** *J Allergy Clin Immunol* 1993, **92**(3):404-411.
42. Dold S, Heinrich J, Wichmann HE, Wjst M: **Ascaris-specific IgE and allergic sensitization in a cohort of school children in the former East Germany.** *J Allergy Clin Immunol* 1998, **102**(3):414-420.
43. Alcantara-Neves NM, Badaro SJ, Dos Santos MC, Pontes-de-Carvalho LC, Barreto ML: **The presence of serum anti-Ascaris lumbricoides IgE antibodies and of Trichuris trichiura infection are risk factors for wheezing and/or atopy in preschool-aged Brazilian children.** *Respir Res* 2010, **11**(1):114.
44. Yazdanbakhsh M, van den Biggelaar A, Maizels RM: **Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease.** *Trends Immunol* 2001, **22**(7):372-377.
45. Moller M, Gravenor MB, Roberts SE, Sun D, Gao P, Hopkin JM: **Genetic haplotypes of Th-2 immune signalling link allergy to enhanced protection to parasitic worms.** *Hum Mol Genet* 2007, **16**(15):1828-1836.
46. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J: **Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **174**(5):514-523.
47. Takeuchi H, Zaman K, Takahashi J, Yunus M, Chowdhury HR, Arifeen SE, Baqui A, Wakai S, Iwata T: **High titre of anti-Ascaris immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-year-old rural Bangladeshi children.** *Clin Exp Allergy* 2008, **38**(2):276-282.

48. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, Ly NP, Liang C, Sylvia JS, Klanderman BJ, Silverman EK, Celedon JC: **Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica.** *J Allergy Clin Immunol* 2007, **119**(3):654-661.
49. Obihara CC, Beyers N, Gie RP, Hoekstra MO, Fincham JE, Marais BJ, Lombard CJ, Dini LA, Kimpen JL: **Respiratory atopic disease, *Ascaris*-immunoglobulin E and tuberculin testing in urban South African children.** *Clin Exp Allergy* 2006, **36**(5):640-648.
50. Stoten A, Huntley J, Mistry H, Harper S, Bundick R, Brown A, Pritchard DI: **Nonatopic allergen-independent mast cell activation in parasitized eosinophilic athymic rats.** *Parasite Immunol* 2005, **27**(12):431-438.
51. Fincham JE, Markus MB, van der Merwe L, Adams VJ, van Stuijvenberg ME, Dhansay MA: ***Ascaris*, co-infection and allergy: the importance of analysis based on immunological variables rather than egg excretion.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007, **101**(7):680-682.

3.0 ARTICULO 3

Asociación de exceso de peso con silbido, broncoespasmo inducido por ejercicio y atopia en niños y adolescentes de zona rural de Ecuador

3.1. Resumen

Introducción: La prevalencia de asma podría estar en aumento en algunos países de América Latina. Las poblaciones viviendo en esta región estarían también experimentando cambios en la dieta, nutrición y patrones de actividad física, los cuales han contribuido al gran incremento de la prevalencia de sobrepeso/obesidad. El paralelo incremento en la prevalencia de las dos enfermedades ha sugerido una posible asociación entre ellas. El objetivo de este estudio fue explorar los efectos del exceso de peso en silbido, broncoespasmo inducido por ejercicio y atopía en niños y adolescentes.

Método: Un estudio caso control anidado dentro de un estudio transversal fue conducido entre 809 niños y adolescentes Afro-ecuatorianos (154 casos y 685 controles) con edades entre 7-19 años viviendo en comunidades rurales de un área tropical de Ecuador. Los casos de asma fueron seleccionados en base a la presencia de silbido reciente y los controles como una muestra aleatoria de entre los que no presentaron síntomas por medio del uso de un cuestionario. Atopía fue medida tanto por la presencia de IgE específica para alérgenos (asIgE) de ácaro y cucaracha ($\geq 0,70$ KU/L, medido en una muestra de 376 niños) en suero o por la prueba de reactividad cutánea para 7 diferentes alérgenos. Niños con exceso de peso fueron aquellos que presentaron un Índice de Masa Corporal (IMC) $>1+$ escore-Z.

Resultados: Niños atópicos, definidos por la prueba cutánea o IgE específica, tuvieron medias más altas de escore-Z que los niños no atópicos (prueba cutánea: 0,44 vs 0,23, $p = 0,019$; asIgE: 0,43 vs 0,11, $p = 0,021$). Niños con exceso de peso tuvieron 1,85 y 2,20 veces más chance de presentar pruebas cutáneas positivas y niveles detectables de asIgE que los niños eutróficos/desnutridos, respectivamente. La asociación entre exceso de peso e asIgE fue observada exclusivamente en el sexo masculino. Comparando niños silbilantes no atópicos con no silbilantes no atópicos, la presencia de exceso de peso fue significativamente asociado con silbido no atópico (OR ajustado 2,19, IC 95% 1,03-4,66), cuando atopía fue definida por IgE pero no cuando fue definida por prueba cutánea. Exceso de peso no fue significativamente asociado con silbido atópico (comparando silbilantes atópicos con no silbilantes atópicos), silbido severo, o broncoespasmo inducido por ejercicio (sin considerar el estado atópico).

Conclusión: A pesar de que la presencia de sobrepeso/obesidad fue asociada con atopía, el efecto en silbido fue por medio de un mecanismo no atópico. Análisis futuros son necesarios para esclarecer la relación entre el estado nutricional, silbido y atopía.

Palabras clave: exceso de peso, silbido reciente, atopia, niños, adolescentes, Ecuador

3.2. Abstract

Background: The prevalence of asthma may be increasing in some Latin American countries. Populations living in this region are also experiencing changes in diet, nutrition and patterns of physical activity which have contributed to large increases in the prevalence of overweight/obesity. The parallel rise in prevalence of asthma and overweight/obesity has led to suggestions of a link between the two epidemics. The aim of this study was to explore the effects of being overweight on wheeze, exercise-induced bronchospasm and atopy in children and adolescents.

Method: A case-control study nested within a cross-sectional survey was conducted among 809 Afro-Ecuadorian children (154 cases and 685 controls) aged 7-19 yrs living in rural communities in tropical Ecuador. Asthma cases were selected based on the presence of recent wheeze and controls as a random sample of those without symptoms by questionnaire. Atopy was measured either by the presence of allergen specific IgE to mite and cockroach (asIgE: ≥ 0.70 KU/l, measured in a sample of 376 children in serum) or by allergen skin test reactivity (SPT) to 7 different allergens. Overweight children were those with a Body Mass Index (BMI) $> +1$ z-score based on World Health Organization growth curves (2007).

Result: Atopic children defined by SPT or asIgE had higher means of z-score than non-atopic children (SPT: 0.44 (DS 0.85) vs 0.23, $p=0.019$; asIgE: 0.43 vs 0.11, $p=0.021$). The odds of skin prick test and asIgE were 1.85 and 2.20 times greater for children with overweight than for children with normal weight/malnutrition, respectively. Comparing non-atopic wheezers with non-atopic non-wheezers, being overweight was significantly associated with non-atopic wheeze (adj.OR 2.19, 95% CI 1.03-4.66) when atopy was defined as asIgE but not SPT. Being overweight was not significantly associated with atopic wheeze (comparing atopic wheezers with atopic non-wheezers) and with severe wheeze or exercise induced bronchospasm irrespective of atopic status.

Conclusion: Although being overweight was associated with atopy, the effect in wheeze was through a non-atopic mechanism. Further analyses will be required to investigate the relationship between nutritional status, wheeze, and atopy.

Key words: overweight/obesity, recent wheeze, atopy, children, adolescents, Ecuador

3.3. Introducción

El estudio ISAAC fase III (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) sugiere que la prevalencia de asma se ha estabilizado en algunos países industrializados; sin embargo, podría continuar en aumento en los países en desarrollo.[1] Este hecho se ha vinculado a los cambios causados por la urbanización y la adquisición de un estilo de vida moderno.[2, 3] A su vez estos procesos también han llevado a que las poblaciones experimenten cambios en la dieta, nutrición y en los patrones de actividad física que han contribuido con el aumento progresivo del riesgo de sobrepeso / obesidad.[4, 5] De acuerdo con Rueda-Clausen *et al.*, la mayoría de los países de América Latina mostraron prevalencias de sobrepeso/ obesidad entre el 20% y 39% durante el período 1990-1994, mientras que una década después, diez de los trece países mostraron prevalencias superiores a 40%.[6]

El incremento paralelo de la prevalencia de ambos trastornos ha llevado a sugerir una posible asociación entre las dos epidemias. Estudios transversales en niños y adolescentes no han encontrado una relación consistente entre sobrepeso/ obesidad y el desarrollo de asma.[7] Adicionalmente, la influencia del sexo se ha observado siendo que la asociación se ha encontrado sólo en las niñas[8] o en los niños[9] a pesar de que en otros estudios sexo no se presentó como un modificador del efecto.[10, 11] En contraste, la mayoría de los estudios longitudinales corroboran la asociación entre los dos trastornos y el hecho de que la obesidad precede al desarrollo de asma.[12] Un meta-análisis de estudios prospectivos reportó que los niños con peso corporal elevado (IMC \geq percentil 85) durante la niñez tuvieron un riesgo 50% mayor de desarrollar asma en edades posteriores.[12] Algunos resultados contradictorios de la asociación entre el sobrepeso / obesidad y asma podría ser el resultado de la heterogeneidad de las definiciones, de los métodos y de las poblaciones utilizadas en estos estudios.

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar la compleja relación entre la obesidad y el asma, como por ejemplo: una baja actividad física, cambios en la dieta, influencias hormonales, modificaciones inmunológicas e inflamatorias, factores mecánicos funcionales o la activación de genes en común.[13] Adicionalmente, esta relación podría representar una interacción entre los genes y el medio ambiente, ya que a través de

mecanismos inflamatorios o cambios de estilo de vida, la obesidad puede dar lugar a síntomas de asma en individuos susceptibles.[14]

Una asociación entre el sobrepeso/obesidad y atopia también se ha sugerido considerando una relación entre la adiposidad y las respuestas inmunológicas relacionadas con la alergia.[15] Existe evidencia epidemiológica discordante sobre la influencia del sobrepeso y la obesidad en los marcadores de atopia en los niños. Algunos estudios han demostrado que el sobrepeso está relacionado con la prueba cutánea o con los niveles de inmunoglobulina E (IgE) total sólo en niñas[16-18] mientras que otros fallaron en demostrar una asociación en uno u otro sexo.[11, 19-21] Contrariamente, algunos estudios han concluido que la asociación entre la obesidad y el asma está mediada por factores distintos a la sensibilización alérgica, así el riesgo de asma en los niños con sobrepeso/obesidad fue observado exclusivamente entre el grupo no atópico.[22, 23].

El objetivo de este estudio fue investigar el efecto de obesidad/sobrepeso en silbido reciente, broncoespasmo inducido por ejercicio y atopia en niños y adolescentes de una zona rural de Ecuador.

3.4. Métodos

Área y población de estudio

El estudio se realizó en niños escolares y adolescentes (7-19 años) en las comunidades afro-ecuatorianas en los cantones Eloy Alfaro y San Lorenzo, en la provincia de Esmeraldas, noreste del Ecuador. Las características de la zona de estudio se han descrito en detalle en otra publicación.[24] Brevemente, esta provincia se encuentra a una altura bajo los 100 mt. sobre el nivel del mar, presentando un clima húmedo tropical con una temperatura promedio de 25°C. Las principales actividades económicas son la industria del petróleo, el turismo, la extracción de madera y el aceite de palma africana. Esta provincia es considerada como una de las regiones más pobres del país con un ingreso per cápita por debajo del promedio nacional.[24]

Diseño del estudio

Un estudio transversal fue realizado entre marzo de 2005 y mayo de 2007 en 3.960 escolares con edades comprendidas entre los 6 a 16 años de edad.[25] Dentro de esta población, un estudio caso control anidado fue realizado entre noviembre de 2007 y marzo de 2009. Los niños elegibles para ser considerados como casos fueron aquellos cuyos padres respondieron positivamente a la pregunta: "¿El niño (a) ha tenido silbido al pecho en los últimos 12 meses (último año)?" en el estudio transversal. Los controles elegibles fueron aquellos niños con una respuesta negativa a la pregunta: "¿alguna vez en la vida, el niño (a) tuvo silbido al pecho (en cualquier época del pasado)? ". Al momento de la selección de casos y controles, un cuestionario corto fue administrado nuevamente a los padres. Los casos fueron aquellos niños con una segunda respuesta parental positiva a la primera pregunta. Cuatro controles por cada caso fueron seleccionados de una lista aleatoria generada por el programa STATA (versión 9) de entre los niños cuyos padres respondieron nuevamente de manera negativa a la segunda pregunta. Los individuos con respuestas inconsistentes en las dos preguntas en los dos cuestionarios fueron excluidos.

Tamaño de la muestra y poder del estudio

A través de un estudio piloto se estimó la prevalencia de silbido y atopia en el área rural (7,3% y el 13,5%, respectivamente). Se calculó que una muestra de 4.000 niños proporcionaría 292 casos de asma para el estudio caso-control. Doscientos casos de asma (que permite una pérdida de aproximadamente 30%) y 800 controles serían reclutados (razón 1:4) con el fin de detectar efectos sobre el asma de $OR < 0,6$ para exposiciones comunes (prevalencia de 40-60% prevalencia - por ejemplo, las infecciones por geohelminchos y presencia de animales domésticos), y $OR < 0,4$ para exposiciones raras (10% - por ejemplo, antecedentes familiares de enfermedades alérgicas) con un poder de estudio de 80% y nivel de confianza del 95%.[24]

Cuestionario

Se aplicó un cuestionario a los padres o representantes del niño en presencia del niño, el

cual incluye el núcleo principal de preguntas referentes a enfermedades alérgicas del estudio ISAAC fase II [26] y preguntas complementarias referentes al tratamiento de asma y los posibles factores de riesgo.

Silbido grave

Se utilizó la definición del estudio ISAAC para clasificar a los niños con silbido grave.[27] Los niños con silbido grave fueron los casos que en los últimos 12 meses tuvieron ≥ 4 crisis de silbilancias, o ≥ 1 noche por semana de perturbación del sueño debido a las silbilancias, o silbilancias afectando el habla, de acuerdo al cuestionario antes mencionado.

Espirometría

Cada niño realizó un ejercicio vigoroso de seis minutos y la espirometría fue realizada antes y cinco minutos después del ejercicio, como descrito previamente.[28] El valor más alto del Flujo Espiratorio Máximo (FEM) de entre cinco intentos, antes y después del ejercicio se utilizó para determinar el broncoespasmo inducido por ejercicio de la siguiente manera: $[(\text{FEM pre-ejercicio} - \text{FEM post-ejercicio}) / \text{FEM pre-ejercicio}] \times 100$. Para efectos de este estudio, el Broncoespasmo Inducido por el Ejercicio se definió como una caída en el FEM después del ejercicio del 10%. El ritmo cardíaco antes y después del ejercicio fue registrado como una medida de la intensidad del ejercicio.

Prueba de reactividad cutánea

La sensibilización alérgica se midió mediante la prueba cutánea para siete extractos alérgicos (Greer Laboratories, Lenoir, North Caroline, USA): *Dermatophagoides pteronyssinus/fasrinae* mix, *Periplaneta americana*, *Alternaria tenuis*, perro gato, "9 southern grass mix" y "New stock fungi mix", histamina como control positivo y solución salina como control negativo. Después de 15 minutos de la punción del alérgeno en el lado palmar del antebrazo utilizando lancetas ALK (ALK, Hungerford, UK), una reacción

positiva se definió como una pápula con un diámetro medio de al menos 3 mm mayor que el control negativo para cualquier alérgeno.

Detección de Inmunoglobulina E (IgE) específica para alérgenos

Muestras de sangre (7 ml) se obtuvieron por punción venosa de los participantes, se centrifugaron y los sueros se almacenaron a -20 °C hasta el momento de su uso. IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro del polvo), *Periplaneta americana* (cucaracha americana) y *Ascaris lumbricoides* se midieron mediante el sistema de Pharmacia Inmuno-CAP (Phadia AB, Uppsala, Suecia), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La detección de IgE se limitó a *D. pteronyssinus* y *P. americana* en base a los resultados de estudios anteriores realizados en poblaciones similares en áreas rurales de Ecuador.[29, 30] Primeramente se escogió la mayor concentración de IgE ya sea para ácaro o cucaracha, y posteriormente se usaron dos puntos de corte, $\geq 0,35$ KU / L y $\geq 0,70$ KU / L, para definir la positividad de IgE específica para alérgenos.

Medidas antropométricas

La altura se midió sin zapatos con un estadiómetro portátil y el peso con una balanza digital (Filizola[®], modelo E-150/3P). Los instrumentos fueron calibrados periódicamente. Todas las mediciones se realizaron dos veces por profesionales previamente entrenados y el promedio de las dos medidas se consideró como la medida definitiva. Se calculó escores-Z para el Índice de Masa Corporal (IMC) estandarizados por edad con base en las curvas de crecimiento de la OMS (2007) para niños en edad escolar y adolescentes (5-19 años).[31] Los niños fueron clasificados con exceso de peso (sobrepeso/obesidad) si presentaban un escore-Z de IMC $> +1$ desviación estándar.

Examen parasitológico

Una única muestra de heces se obtuvo por cada niño y fue analizada para la detección de huevos y larvas de geohelminos mediante las técnicas de Kato Katz modificada (cuantificación de *A. lumbricoides* y *Trichuris trichiura*) y concentración con formol-éter (detección de todos los geohelminos incluyendo anquilostomiasis y *Strongyloides stercoralis*).[32] Se clasificó a cada individuo como infectado y no infectado para cada uno de los helmintos. Debido a que la distribución de la estimativa del número de huevos por gramo de heces se mostró demasiado dispersa, los valores fueron transformados logaritmicamente y expresados como media geométrica.

Análisis estadística

Silbido, silbido severo, broncoespasmo inducido por ejercicio, reactividad cutánea, IgE específica para alérgenos fueron consideradas como variables dependientes e exceso de peso (sobrepeso/obesidad) como variable independiente. Las variables seleccionadas como modificadoras de efecto para ser testadas en el análisis fueron: edad, sexo, tabaquismo materno, enfermedades alérgicas de la madre y las variables escogidas como confundidoras fueron: ingreso mensual familiar, escolaridad materna, hacinamiento, sitio de defecación, consumo de agua del río, orden de nacimiento, lactancia materna, sedentarismo (horas frente al televisor y frecuencia de ejercicio), infección por *Ascaris* y *Trichuris* y dieta.

Las diferencias entre casos y controles de acuerdo con las covariables se evaluaron mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. La diferencia de medias del score-Z de IMC de acuerdo con los diferentes variables dependientes se estimó mediante la prueba de t de *Student*. En el análisis multivariado, el efecto de exceso de peso en silbido y silbido severo fue evaluado mediante análisis de regresión logística (no condicional) con efecto aleatorio para obtener errores estándar robustos ajustados por el efecto de agrupamiento por comunidad. En el análisis entre sobrepeso/obesidad y silbido grave, casos que no presentaron silbilancia grave fueron excluidos. Para estimar la asociación entre sobrepeso/obesidad y los marcadores de atopia y BIE, y para llevar en consideración los efectos del diseño caso-control y la estructura de los datos en dos niveles

(es decir, individual y comunitario) se utilizó un modelo de regresión logística con la estimación “survey” usando el programa STATA, versión 10.

Todas las co-variables fueron evaluadas como modificadoras de efecto y confundidoras. Variables modificadoras de efecto fueron las que presentaron resultados estadísticamente significantes basándose en la prueba de razón de máxima verosimilitud ($p \leq 0.05$), correspondiendo a las comparaciones entre los modelos saturados y reducidos, en los cuales términos de interacción relativos a cada co-variable fueron retirados. Variables de confusión fueron aquellas que cuando retiradas del modelo causaron alteraciones iguales o superiores al 10% en la medida puntual de asociación usando el método de eliminación progresiva (*backward*). Además, con el fin de no despreciar la importancia de una variable confundidora que dejase de ser incluida en el modelo, fueron también consideradas confundidoras las variables significativamente asociadas ($p \leq 0.05$) con sobrepeso/obesidad y con las variables dependientes en el análisis bivariado.

Finalmente, se utilizó un modelo de regresión logística multinomial para estimar el efecto de exceso de peso en los niños con silbido atópico (comparando silbilantes atópicos con los no silbilantes/atópicos) y silbido no atópico (comparando silbilantes no atópicos con los no silbilantes/no atópicos). *Odds Ratio* e Intervalo de confianza al 95% se estimaron en todas las asociaciones.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Pedro Vicente Maldonado, Ecuador. Un consentimiento escrito informado fue obtenido de los padres o representantes de cada niño. A los padres se les entregó una copia de todos los resultados de laboratorio y a todos los niños con infecciones por helmintos intestinales se les ofreció tratamiento adecuado.

3.5. Resultados

Un total de 839 niños y adolescentes participaron de este estudio de los cuales 30 (3,6%) fueron excluidos por no tener datos sobre el peso y la altura. Las medida de IgE específica para alérgenos fue realizada en una submuestra de 379 (45,2%) niños incluyendo todos los casos de asma para los cuales muestras de plasma estaban disponibles (150/154 (97,4%)) y una muestra aleatoria de los controles (229/685 (33,4%)). Fueron eliminados 5 (1,3%) niños por no tener datos antropométricos.

La Tabla 1 describe las características de la población de estudio de acuerdo con los casos y controles. Los casos fueron más jóvenes, tuvieron menor número de hermanos menores y tuvieron mayor proporción de madres que reportaron presentar enfermedades alérgicas comparando con el grupo control. Adicionalmente, los casos presentaron una mayor frecuencia de reactividad cutánea para cualquier alérgeno que los controles ($p=0,031$). La prevalencia de las infecciones por geohelmintos fue muy similar entre casos y controles, excepto para la infección por *T. trichiura* que fue más frecuente en los casos ($p = 0,005$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio para variables como: sexo, variables socio-económicas, sitio de defecación, consumo de agua de río, lactancia materna, tabaquismo materno durante el embarazo, la frecuencia de ejercicio, la frecuencia de ver televisión y niveles de IgE específica para alérgenos.

La Tabla 2 muestra las características antropométricas de los niños con silbido (casos) y sin silbido reciente (controles) de acuerdo con el sexo y la edad. Entre los niños con silbido, no se observaron diferencias estadísticamente significantes para las medias de peso y altura entre hombres y mujeres para ningún rango de edad. Entre los controles, la media de altura fue significativamente mayor en las mujeres en el rango de edad de 10-12 años ($p \leq 0,01$) y mayor en los hombres a la edad de 16-19 años ($p \leq 0,001$). En cuanto al peso, las mujeres presentaron medias significativamente más altas en los grupos de 10-12 ($p \leq 0,001$) y de 13-15 ($p \leq 0,001$) mientras que en el rango de 16-19 años, la media fue mayor en los hombres ($p \leq 0,01$). La media del score-Z para IMC fue más alta en las mujeres que en los hombres tanto en casos como en controles y para todos los grupos de edad; sin embargo, diferencias significantes únicamente fueron observadas en el grupo de 13 a 15 años en los dos grupos de estudio ($p \leq 0,05$ y $p \leq 0,001$).

En la tabla 3 se presentan las medias del score-Z para IMC de acuerdo con silbido, BIE y marcadores de atopía. Los niños con reactividad cutánea positiva y con niveles detectables de IgE ($\geq 0,70$ KU/l) específica para alérgenos presentaron medias de IMC significativamente mayores que los niños que no presentaron respuestas positivas a alérgenos ($p=0,019$ y $p=0,021$, respectivamente). No se observó diferencia de medias para silbido, silbido severo y BIE.

Los resultados del análisis de regresión logística para la asociación de exceso de peso con silbido reciente, silbido severo y BIE son presentados en la Tabla 4. A pesar de que se observó una mayor proporción de silbido y BIE en los niños con exceso de peso, en el análisis multivariado no se encontró asociación estadísticamente significativa del exceso de peso con silbido reciente (OR ajustado 1,52; IC 95% 0,90-2,57), silbido grave (OR ajustado 1,48; IC 95% 0,83-2,66) o Broncoespasmo Inducido por Ejercicio (OR ajustado 1,55; IC 95% 0,78-3,06). Por el contrario, el chance de presentar respuestas cutáneas positivas y niveles detectables de IgE específico para alérgenos fue 1,85 (IC 95% 1,10-3,11) y 2,20 (IC 95% 1,10-4,62) veces mayor en los niños con exceso de peso que en los niños eutróficos/desnutridos inclusive después del ajuste para variables confundidoras. Exceso de peso también se asoció significativamente con silbido reciente entre los niños con niveles de IgE específica $< 0,70$ KU/l (OR ajustado 2,19; IC 95% 1,03-4,66), pero no en niños con niveles detectables de IgE específica $\geq 0,70$ KU/l (OR ajustado 0,80; IC 95% 0,28-2,31) (Tabla 5). En el análisis, ninguno de los alimentos estudiados se mostraron como confundidores por lo tanto no fueron incluidos en los modelos.

Debido a que el ingreso familiar mensual y sexo se confirmaron como variables modificadoras de efecto de la asociación de exceso de peso con reactividad cutánea positiva (test de interacción, $p=0,033$) y niveles detectables de IgE (test de interacción, $p=0,045$), respectivamente, un análisis estratificado de acuerdo a las categorías de estas variables fue realizado (Tabla 6). Una asociación positiva estadísticamente significativa entre exceso de peso y reactividad cutánea se observó en el grupo de niños cuya familia percibe un ingreso mensual menor o igual que un salario mínimo (\$200) (OR ajustado 2,77; IC 95% 1,39-5,54), mientras que en el grupo cuya familia percibe más de un salario mínimo vital no se observó dicha asociación (OR ajustado 1,03; IC 95% 0,43-2,47). Por otro lado, un chance mayor de presentar niveles detectables de IgE ocurrió en los individuos con exceso de peso y del sexo masculino (OR ajustado 3,37; IC 95% 1,05-1,10)

comparado con el sexo femenino (OR ajustado 1,13; IC 95% 0,26-4,95). La variable sexo no se confirmó como una variable modificadora de efecto para la asociación entre exceso de peso y silbido, como se muestra en la Fig 1. Las prevalencias de exceso de peso por edad no mostraron diferencias significantes entre casos y controles en los niños o en las niñas, excepto para el grupo de 16 a 19 años en los niños.

3.6. Discusión

En una población rural de una área tropical del Ecuador, exceso de peso no estuvo asociado con silbido, silbido severo y broncoespasmo inducido por ejercicio. Sin embargo, una asociación positiva y estadísticamente significativa fue observada con marcadores de atopia (SPT y IgE específica). Sorprendentemente, cuando silbido fue clasificado de acuerdo a los niveles detectables de IgE específica para alérgenos, exceso de peso no estuvo asociado con silbido entre los individuos atópicos pero si entre los no atópicos.

Al contrario de lo que se habría esperado considerando que el estudio fue conducido en una zona rural, se observó mayor proporción de niños con exceso de peso que desnutridos, lo que apunta a un proceso de transición nutricional. El estado nutricional de las poblaciones alrededor del mundo, especialmente de los países en desarrollo, ha sido influenciado por cambios rápidos en la dieta y estilos de vida lo que podría ser resultado de procesos como la industrialización, urbanización y desarrollo económico. La obesidad usualmente ha sido asociada con residencia urbana, altos niveles de educación y un alto nivel socio-económico.[33] Sin embargo, este padrón estaría sufriendo cambios debido al incremento de la urbanización y desarrollo económico en las áreas rurales pobres.[33] Otros factores distintos a la dieta y estilo de vida también podrían estar actuando, por ejemplo, de acuerdo con la hipótesis del “origen fetal de la enfermedad”, la desnutrición en edades tempranas estaría provocando una diferenciación permanente e irreversible del sistema metabólico lo que llevaría a un incremento de la obesidad más tarde en la vida.[34]

Los resultados de este estudio sugieren una asociación del exceso de peso con la prueba de reactividad cutánea y con niveles de IgE específica para alérgenos. Estudios asociando IMC y marcadores de atopia han sido inconsistentes. Huang *et al*[17] y Stracher

et al[16] en estudios transversales realizados en Taiwan (13-15 años) y Australia (7-12 años) reportaron que un más alto IMC estuvo asociado con una mayor prevalencia de prueba cutánea sólo en las niñas. Un estudio de corte al nacimiento en 1.037 niños seguidos hasta la edad adulta en Nueva Zelanda, encontró resultados similares tanto para la prueba cutánea como para IgE total.[18] Contrariamente, un estudio en adolescentes en Korea sugirió una asociación con prueba cutánea solo en hombres[35] y otros estudios no han encontrado una asociación para SPT o IgE específica para alérgenos en ninguno de los dos sexos.[11, 19-21] Por otro lado, pocos estudios mostrando esta asociación han sido realizados en América Latina o en otros países en desarrollo. Matos *et al*[36] en Brasil sugirió una asociación estadísticamente significativa entre exceso de peso y prueba cutánea positiva en niños de 4 a 12 años, pero la asociación no fue observada para niveles detectables de IgE específica para ($\geq 0,35$ KU/l. e $\geq 0,70$ KU/l). En este estudio sexo no modificó estas asociaciones. Un estudio realizado en niños africanos demostró que alto BMI fue un modificador de efecto para la asociación entre SPT y IgE específica.[37]

El hecho de que algunos estudios han presentado una asociación restringida al sexo femenino ha sido explicado por el efecto de las hormonas femeninas en el incremento de la producción de interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13) por células mononucleares de sangre periférica, que estimulan la producción de IgE.[38] Otra explicación apunta para una mayor correlación entre IMC y porcentaje de gordura del cuerpo observada más en las niñas que en los niños.[39] Contrariamente, en nuestro estudio la asociación entre IgE y exceso de peso fue observado en los niños, lo que podría reflejar que adicionalmente a los factores biológicos, existen otros factores como la dieta, actividad física u otros confundidores que podrían estar afectando IMC diferentemente entre los sexos y como consecuencia modificando la asociación con atopia. Los diferentes resultados también podrían reflejar diferencias en las metodologías utilizadas, en las definiciones de atopia y en los distintos alérgenos utilizados, así como puede ser el resultado de los diferentes estados de maduración sexual, ya que el rango de edad de los estudios fue diferente. Otra diferencia entre los estudios fue el nivel socioeconómico de las poblaciones estudiadas, siendo que en nuestro estudio los individuos pertenecían a niveles socioeconómicos más bajos.

En nuestro estudio niños con exceso de peso y cuyo ingreso familiar mensual fue menos de un salario mínimo vital presentaron mayor riesgo de presentar prueba cutánea

positiva. Esto puede ser explicado considerando que niños con bajo nivel socioeconómico estarían más expuestos a tener sobrepeso/obesidad, llevando así al desarrollo de atopia. Este hecho concuerda con evidencias de los últimos años que muestran una asociación inversa entre IMC y nivel socioeconómico.[40]

La asociación entre el IMC y atopia es plausible considerando la hipótesis que el tejido adiposo, a través de cambios inmunológicos inducidos por la estimulación de adipoquinas (leptina y adiponectina) y citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-10), estaría promoviendo un decrecimiento del efecto regulatorio de las células T y por tanto de la tolerancia inmunológica a antígenos, incluyendo los alérgenos.[15] Adicionalmente, niveles altos de TNF- α estarían induciendo la secreción de IL-4 e IL-5 por células epiteliales bronquiales, contribuyendo así a un desvío del sistema inmune hacia un perfil de citocinas del tipo Th2 e incrementando el riesgo de alergia y posiblemente otras enfermedades. [15, 41] También se ha sugerido un efecto directo de la leptina en la producción de IgE a través de la estimulación de linfocitos B, en concordancia con la expresión de los receptores para esta proteína en estas células. Esta conclusión surge de un estudio que demostró que la leptina exógena administrada a los ratones después de ser sensibilizados con ovoalbúmina incrementa la hiperrespuesta bronquial y la producción de IgE sérica.[42] Finalmente, un estudio reciente demostró la posibilidad de que la inflamación, medida por la proteína C-reactiva, podría estar en la vía entre la obesidad y los niveles totales de IgE.[19]

Nuestro estudio no sugiere una asociación de exceso de peso con silbido reciente (sin considerar atopia), silbido severo y broncoespasmo inducido por ejercicio. Del mismo modo, un estudio de base comunitaria con niños australianos (n=5993) de 7-12 años, no reportó una asociación con silbido reciente, asma reciente o hiperrespuesta de las vías aéreas pero obesidad fue un factor de riesgo para silbilancia alguna vez en la vida y tos.[16] En un estudio realizado en Brasil, se observó una prevalencia de síntomas de asma 34% mayor en los niños con exceso de peso comparando con los niños eutróficos/déficit; sin embargo, exceso de peso no demostró ser un factor de riesgo para silbido reciente.[36] Algunos estudios de corte transversal y caso control en niños y adolescentes han encontrado asociaciones positivas entre exceso de peso y silbido en los últimos 12 meses. [10, 43-45], sin embargo, muchos de los estudios no usan dieta o actividad física como variables de ajuste. Adicionalmente, la mayoría de los estudios prospectivos realizados en

países industrializados apoyan la hipótesis que la obesidad aumenta el riesgo de silbido o asma diagnosticada por el médico en etapas posteriores de la vida.[46, 47] También se ha observado que después de la pubertad, la asociación entre asma y obesidad tiende a ser más fuerte en las niñas que en los niños, demostrando que el efecto de la edad y sexo deben ser investigados [46]

Cuando medidas más objetivas han sido utilizadas, resultados contradictorios han sido encontrados. Calvert *et al*[37] en niños africanos reportó que un más alto BMI fue independientemente asociado con un mayor riesgo de BIE inclusive después de ajustar por residencia (urbana o rural), atopia y variables socio-económicas. Por otro lado, un estudio en adolescentes, obesidad no contribuyó al incremento de la frecuencia de BIE en asmáticos y no asmáticos[48], lo que concuerda con lo presentado por nuestro estudio. Los diferentes rangos de edad pueden ser una de las causas para la diferencia de los resultados. Exceso de peso también ha sido asociado con la severidad de asma, dado que los individuos obesos presentan mayor exacerbación de las crisis asmáticas y requieren de más medicación que individuos no obesos [45, 49, 50]. Nuestro estudio no consiguió demostrar esta asociación.

Se han descrito algunos mecanismos que explican el papel de obesidad en asma, indicando que este efecto estaría relacionado con dos de las tres características clínicas del asma: la hiperrespuesta bronquial y la inflamación de las vías aéreas.[13] En el primer caso, obesidad podría tener un impacto adverso en la mecánica de la respiración, lo que llevaría a una disminución de la capacidad residual funcional debido a cambios en las propiedades elásticas de la pared torácica. Las fuerzas de retracción del parénquima pulmonar en las vías respiratorias se reducen a volúmenes pulmonares bajos y la respiración bajo estas condiciones ha mostrado incrementar la respuesta de las vías aéreas. En el segundo caso, esta bien documentado que la obesidad es un estado inflamatorio que lleva a un incremento en los niveles de hormonas tales como la leptina y grelina, citocinas como la IL-6, IL-18, TNF- α , quimiocinas como la eotaxina y otros mediadores inflamatorios como la proteína C-reactiva que pueden potencialmente estimular el músculo liso de las vías aéreas.[51].

A pesar de que exceso de peso fue un factor de riesgo para atopia, éste no estuvo asociado con silbido atópico pero sí con silbido no atópico. Parece ser que en nuestra

población de estudio el efecto de IMC en asma es independiente de atopía. Es decir, IMC estaría asociado con sensibilización alérgica medida por IgE, pero esta relación no tendría un efecto en silbido. Este resultado posiblemente podría ser explicado considerando que en nuestra población no se observó una asociación significativa entre IgE específica para alérgenos y silbido reciente (datos no publicados, artículo 2). Dos estudios han demostrado que un incremento en la morbilidad de asma y en el apareamiento de nuevos casos de asma en individuos con exceso de peso, se dio exclusivamente en los individuos no atópicos.[22, 23] Por el contrario, otro estudio mostró que obesidad estuvo asociado con asma atópica y no atópica.[52] Se ha observado que la leptina estimula tanto una función pulmonar alérgica como una no alérgica. Mancuso *et al* reportó que la administración de leptina exógena promueve la eliminación de las bacterias y estimula la producción de neutrófilos (asociado con asma no atópica) en un modelo murino de neumonía neumocócica.[53] Adicionalmente, los síntomas de asma en niños con alto BMI podría ser simplemente explicado por factores mecánicos y por lo tanto, asociados con un fenotipo no relacionado con atopía.

Una limitación de este estudio es el uso del Índice de Masa Corporal para definir sobrepeso/obesidad, el cual no podría estar representando una medida directa de gordura, especialmente en hombres adolescentes, debido a su incremento en la masa muscular y estructura ósea, causando un bias de clasificación. Otra limitación se observa en la precisión de las estimativas relacionadas con IgE específica debido al tamaño pequeño de la muestra. Una de las fortalezas de este estudio fue el uso de una definición de caso ampliamente usada en estudios epidemiológicos (silbido en los últimos 12 meses) lo que permitió la comparación con otros estudios y también el uso de una medida más objetiva como el Broncoespasmo inducido por ejercicio. Adicionalmente, la estrategia de usar un diseño caso control anidado, aseguró que los casos y controles sean representativos de la misma base poblacional. Fueron usadas medidas objetivas para determinar atopía. Variables como dieta, proveniente de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario ISAAC, y actividad física fueron exploradas como variables confundidoras e ajustadas en los modelos.

En conclusión, en este estudio realizado en una zona rural de Ecuador, exceso de peso estuvo asociado con atopía, pero el efecto en silbido fue independiente de atopía. Sin embargo, estos resultados necesitan ser confirmados con estudios prospectivos para

demostrar una relación causal. Igualmente, estudios nutricionales más detallados, así como mejores medidas de grasa corporal e identificación de marcadores inflamatorios serán necesarios para determinar si el riesgo de asma y atopia estuvo asociado con adiposidad o con cualquier factor dietético. Un mejor entendimiento de los mecanismos será importante para evitar el incremento de atopia y asma en las poblaciones pobres.

3.7. Tablas

Tabla 1. Características de la población de estudio (N=809)

	Casos n (%)/N	Controles n (%)/N	p-valor
Factores socio-económicos, ambientales y familiares			
Edad			
7 - 10	61 (40,4)/151	162 (24,6)/658	
11 - 14	72 (47,0)/151	327 (49,7)/658	
15 - 19	19 (12,6)/151	169 (25,7)/658	<0,001
Sexo			
Masculino	85 (56,3)/151	349 (53,0)/658	
Fememino	66 (43,7)/151	309 (47,0)/658	0,470
Ingreso Mensual Familiar			
≤200 dólares	88 (59,1)/149	369 (57,9)/637	
>200 dólares	61 (40,9)/149	268 (42,1)/637	0,801
Nivel de educación de la madre			
Secundaria completa o más	14 (9,4)/149	44 (7,0)/667	
Secundaria incompleta o primaria completa	52 (34,9)/149	228 (36,4)/667	
Primaria incompleta o analfabeto	83 (55,7)/149	355 (56,6)/667	0,606
Número de aparatos eléctricos			
ninguno	18 (12,0)/149	125 (19,5)/640	
1 - 2	88 (59,1)/149	329 (51,4)/640	
3 - 4	43 (28,9)/149	186 (29,1)/640	0,080
Sitio de defecación			
Servicio higiénico/letrina	88 (57,7)/149	403 (63,0)/640	
campo	63 (42,3)/149	237 (37,0)/640	0,234
Consumo de agua del río			
No	54 (36,2)/149	184 (28,8)/640	
Si	95 (63,8)/149	456 (71,2)/640	0,073
Orden de nacimiento			
1 ^{ro} - 2 ^{do}	59 (39,6)/149	225 (35,2)/640	
3 ^{ro} -4 ^{to}	52 (34,9)/149	160 (25,0)/640	
≥5 ^{to}	38 (25,5)/149	255 (39,8)/640	0,003
Lactancia materna			
≥ 13 meses	50 (34,7)/144	254 (41,7)/609	
6 to 12 meses	85 (59,0)/144	319 (52,4)/609	
< 6 meses o nunca	9 (6,3)/144	36 (5,9)/609	0,303
Madre fumó en el embarazo			
No	131 (88,5)/148	548 (86,4)/634	
Si	187(11,5)/148	86 (13,6)/634	0,501
Enfermedades alérgicas de la madre			
No	55 (37,7)/146	453 (72,0)/629	
Si	91 (62,3)/146	176 (28,0)/629	<0,001
Sedentarismo			
Horas frente al televisor			

Nunca o a veces	33 (22,2)/149	188 (29,4)/640	
1-3 h/día	99 (66,4)/149	373 (58,3)/640	
>3 h/día	17 (11,4)/149	79 (12,3)/640	0,158
Frecuencia de ejercicio			
Diariamente	107 (72,3)/148	488 (76,2)/640	
3 veces/semana	23 (15,5)/148	81 (12,7)/640	
1 vez por semana o menos	18 (12,2)/148	71 (11,1)/640	0,569
Atopia			
Prueba cutánea positiva (cualquier alérgeno)			
No	121 (80,7)/150	570 (87,4)/652	
Si	29 (19,3)/150	82 (12,6)/652	0,031
IgE específica para alérgenos (ácaro o cucaracha)			
<0,70 KU/l	99 (66,4)/149	169 (75,1)/225	
≥0,70 KU/l	50 (33,6)/149	56 (24,9)/225	0,069
Infecciones por geohelminintos			
<i>Ascaris lumbricoides</i>	68 (47,2)/144	260 (41,0)/634	0,173
<i>Trichuris trichiura</i>	85 (59,0)/144	293 (46,2)/634	0,005
Hookworm	9 (6,2)/144	58 (9,2)/634	0,263
<i>Strongyloides stercoralis</i>	0 (0%)/144	1 (0,2)/634	0,633

Table 2. Características antropométricas de casos y controles de acuerdo a edad y sexo (N=809),

	Casos (n=151)		Controles (n=658)	
	Masculino (n=85)	Femenino (n=66)	Masculino (n=349)	Femenino (n=309)
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Altura (cm)				
7 a 9	127,96 (5,00)	126,92 (1,99)	127,86 (6,54)	130,50 (8,40)
10 a 12	141,44 (7,72)	140,43 (9,57)	141,17 (8,07)	144,57 (8,58)**
13 a 15	155,51 (7,78)	153,18 (7,18)	156,97 (8,75)	155,14 (7,02)
16-19	167,87 (8,29)	155,55 (0,64)	167,05 (7,67)	158,95 (7,93)***
Total	144,22 (14,49)	140,12 (12,72)	149,58 (14,78)	147,70 (12,10)
Peso (kg)				
7 a 9	27,50 (4,18)	27,78 (6,41)	26,75 (4,29)	28,50 (6,72)
10 a 12	34,56 (6,79)	36,03 (8,32)	34,89 (5,84)	38,94 (8,50)***
13 a 15	47,8 (8,25)	52,42 (9,42)	48,01 (9,50)	52,35 (8,93)***
16-19	59,38 (10,13)	58,50 (10,61)	62,54 (7,84)	57,32 (9,52)**
Total	38,56 (12,33)	38,06 (12,28)	43,22 (13,55)	44,06 (12,82)
IMC (score-Z)				
7 a 9	0,35 (0,94)	0,42 (0,97)	0,13 (0,97)	0,20 (0,94)
10 a 12	-0,01 (0,97)	0,16 (1,06)	0,12 (0,78)	0,32 (0,91)
13 a 15	0,19 (0,95)	0,81 (0,76)*	0,01 (0,92)	0,60 (0,86)***
16-19	-0,004 (0,49)	0,82 (1,30)	0,41 (0,65)	0,45 (0,92)
Total	0,13 (0,92)	0,38 (1,00)	0,13 (0,85)	0,41 (0,91)***

DE, desviación estándar

IMC, Índice de Masa Corporal

Comparación de medias de IMC (score-Z) entre sexos: *p≤0,05; **p≤0,01; ***p≤0,001; prueba t de Student

Tabla 3. Medias do escore-Z de IMC de acuerdo con silbido reciente, silbido severo, BIE y atopia.

Variables	n	escore-Z (DE)	p-valor
Silbido reciente			
No	658	0,26 (0,89)	
Si	151	0,24 (0,96)	0,813
Broncoespasmo Inducido por Ejercicio			
No	728	0,25 (1,28)	
Si	57	0,31 (0,95)	0,638
Silbido severo			
No	658	0,26 (0,89)	
Si	111	0,26 (0,95)	0,989
Prueba cutánea para cualquier alérgeno			
Negativa	703	0,23 (1,33)	
Positiva	99	0,44 (0,85)	0,019
IgE específico para alérgenos ($\geq 0,35$ KU/l)*			
Negativo	213	0,14 (1,20)	
Positivo	161	0,27 (1,01)	0,342
IgE específico para alérgenos ($\geq 0,70$ KU/l)*			
Negativo	268	0,11 (1,13)	
Positivo	106	0,43 (0,98)	0,021

DE, desviación estándar

*IgE específico para ácaro o cucaracha

Tabla 4. Asociación de exceso de peso con silbido reciente, silbido severo , BIE y marcadores de atopia.

	Silbido reciente			
	Total	n (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)^a
IMC (escore-Z)				
Eutrófia/déficit	600	110 (18,3)	1,0	1,0
Sobrepeso/obesidad	138	31 (22,5)	1,48 (0,91-2,39)	1,52 (0,90-2,57)
	Silbido severo*			
	Total	n (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)^b
IMC (escore-Z)				
Eutrófia/déficit	572	82 (14,3)	1,0	1,0
Sobrepeso/obesidad	130	23 (17,7)	1,49 (0,87-2,57)	1,48 (0,83-2,66)
	Broncoespasmo Inducido por Ejercicio			
	Total	n (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)^c
IMC (escore-Z)				
Eutrófia/déficit	588	39 (6,6)	1,0	1,0
Sobrepeso/obesidad	133	11 (8,3)	1,22 (0,64-2,34)	1,55 (0,78-3,06)
	Prueba cutánea (≥3 mm)			
	Total	n (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)^d
IMC (escore-Z)				
Eutrófia/déficit	593	76 (12,8)	1,0	1,0
Sobrepeso/obesidad	136	29 (21,3)	1,63 (0,76-3,48)	1,85 (1,10-3,11)
	IgE específica (≥0,35 KU/L)			
	Total	n (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)^e
IMC (escore-Z)				
Eutrófia/déficit	289	120 (41,5)	1,0	1,0
Sobrepeso/obesidad	61	32 (52,5)	1,63 (0,76-3,48)	1,69 (0,77-3,71)
	IgE específica (≥0,70 KU/L)			
	Total	n (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)^f
IMC (escore-Z)				
Eutrófia/déficit	289	77 (26,6)	1,0	1,0
Sobrepeso/obesidad	61	22 (36,1)	2,11 (1,00-4,47)	2,20 (1,10-4,62)

^{a,b}ORs estimados por un modelo regresión logística con efecto aleatorio y ajustado por edad, sexo, nivel de educación materno, ingreso familiar mensual, orden de nacimiento, enfermedades alérgicas de la madre, lactancia materna, *T. trichiura*, *A. lumbricoides*, frecuencia de ejercicio y horas frente al televisor,

^cORs estimado por regresion logística con la estimación “survey” y ajustado por edad, sexo, educación materna, ingreso familiar mensual, enfermedades alérgicas de la madre, *T. trichiura*, *A. lumbricoides*, frecuencia de ejercicio y horas frente al televisor,

^dORs estimados por regresion logística con la estimacion “survey” y ajustados pore dad sexo, educacion de la madre, orden de nacimiento, sitio de defecación, lactancia materna, *T. trichiura* , *A. lumbricoides*, frecuencia de ejercicio y horas frente a la televisión,

^{e,f} ORs estimados por regresion logística con la estimacion “survey” y ajustados pore dad sexo, educacion de la madre, orden de nacimiento, sitio de defecacion, lactancia maternal, *T. trichiura* , *IgE anti-Ascaris*,, frecuencia de ejercicio y horas frente a la televisión.

*41 casos in silbido severo fueron exluídos del análisis

Tabla 5. Asociación de exceso de peso con silbido atópico y no atópico

Prueba cutánea ($\geq 3\text{mm}$)				
	Silbilantes no atópicos (n=111) (vs. no silbilantes/ no atópicos)		Silbilantes atópicos (n=28) (vs. no silbilantes/atópicos)	
	n /N	OR (IC 95%)^a	n (%) /N	OR (IC 95%)^a
IMC (escore-Z)				
Eutrófia/Déficit	89 (17,2)/517	1,0	20 (26,3)/76	1,0
Sobrepeso/Obesidad	22 (20,6)/107	1,24 (0,70-2,19)	8 (27,6)/29	0,94 (0,34-2,58)
IgE específica ($\geq 0,35$ KU/l)				
	Silbilantes no atópicos (n=73) (vs. no silbilantes/ no atópicos)		Silbilantes atópicos (n=65) (vs. no silbilantes/atópicos)	
	n /N	OR (IC 95%)^b	n (%) /N	OR (IC 95%)^b
IMC (escore-Z)				
Eutrófia/ Déficit	59 (34,9)/169	1,0	49 (40,8)/120	1,0
Sobrepeso/obesidad	14 (48,3)/29	1,88 (0,79-4,49)	16 (50,0)/32	1,29 (0,54-3,05)
IgE específica ($\geq 0,70$ KU/l)				
	Silbilantes no atópicos (n=94) (vs. no silbilantes/ no atópicos)		Silbilantes atópicos (n=44) (vs. no silbilantes/atópicos)	
	n /N	OR (IC 95%)^c	n /N	OR (IC 95%)^c
IMC (escore-Z)				
Eutrófia/ Déficit	73 (34,4) /212	1,0	35 (45,5)/42	1,0
Sobrepeso/obesidad	21 (53,8)/39	2,19 (1,03-4,66)	9 (40,9)/13	0,80 (0,28-2,31)

^{a,b,c}ORs estimados por regresión logística multinomial y ajustados por edad, sexo, ingreso familiar, enfermedades alérgicas de la madre, orden de nacimiento, hacinamiento, lactancia materna, *T. trichiura*, *IgE anti-Ascaris*, frecuencia de ejercicio y horas frente a la televisión.

Tabla 6. Asociación entre exceso de peso y marcadores de atopia estratificado por salario familiar mensual y sexo.

		Prueba de reactividad cutánea		
IMC	salario familiar mensual (N)	n (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)
Sobrepeso/obesidad	≤ 1 salario mínimo vital (77)	18 (23,4)	2,71 (1,42-5,15)	2,77 (1,39-5,54)
	> 1 salario mínimo vital (59)	11 (18,6)	1,13 (0,48-2,66)	1,03 (0,43-2,47)

		IgE específica para alérgenos		
IMC	Sexo (N)	n (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)
Sobrepeso/obesidad	Masculino (29)	13 (44,8)	3,32 (1,00-11,00)	3,37 (1,05-11,10)
	Femenino (32)	9 (29,1)	1,47 (0,44-4,9)	1,13 (0,26-4,95)

ORs estimados por regresión logística con la estimación “survey” y ajustados por edad, sexo, educación de la madre, orden de nacimiento, sitio de defecación, lactancia materna, *T. trichiura*, *IgE* anti-*Ascaris*, frecuencia de ejercicio y horas frente a la televisión.

*1 Salario mínimo vital corresponde a 200 dólares

3.8. Figuras

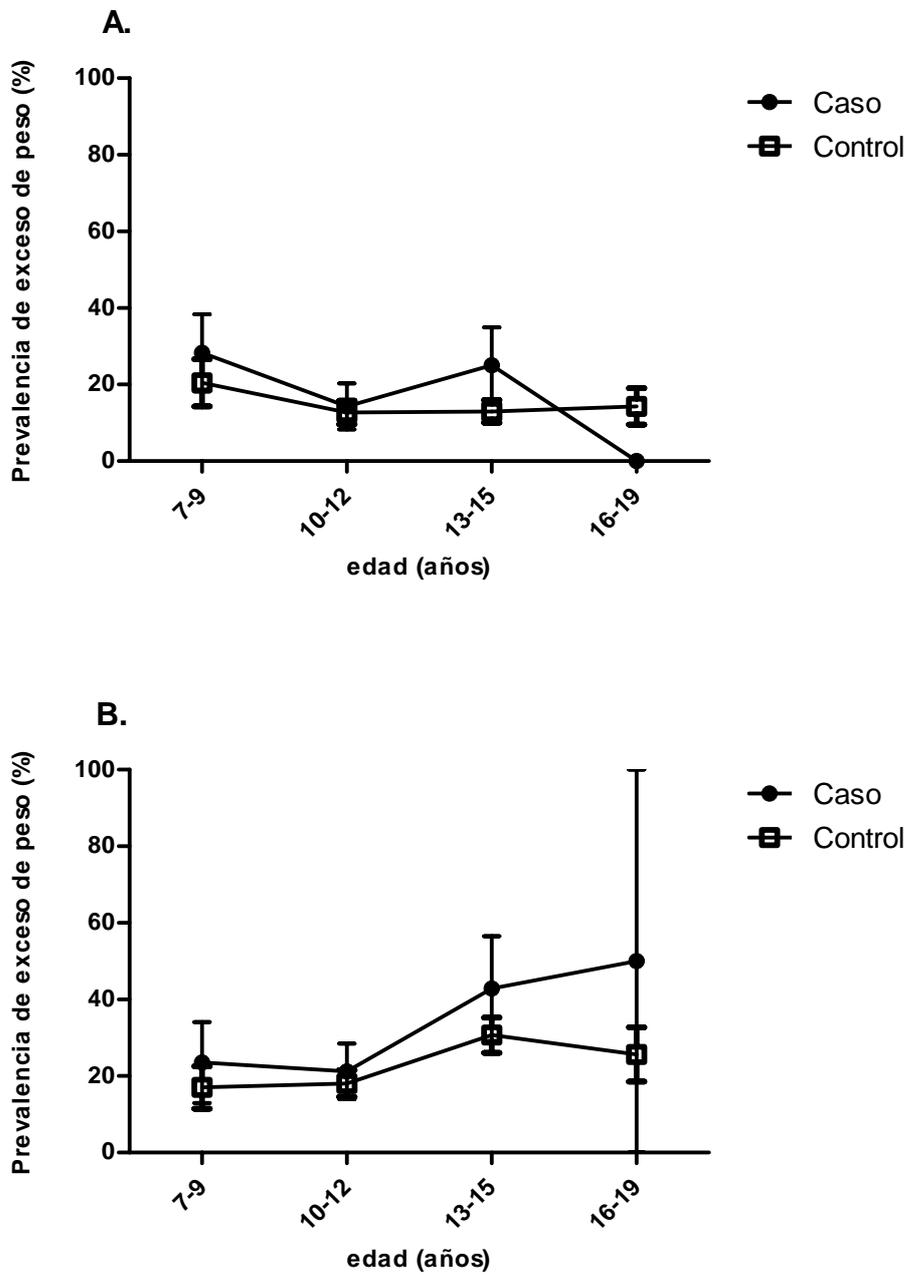


Fig 1. Prevalencia de exceso de peso de acuerdo con silbido reciente y edad estratificado por sexo: A. Hombres y B. Mujeres

3.9. Referencias

1. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C: **Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)**. *Thorax* 2007, **62**(9):758-766.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: **The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report**. *Allergy* 2004, **59**(5):469-478.
3. Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML: **Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity**. *Allergy* 2009, **64**(1):5-17.
4. Uauy R, Albala C, Kain J: **Obesity trends in Latin America: transiting from under- to overweight**. *J Nutr* 2001, **131**(3):893S-899S.
5. Kain J, Vio F, Albala C: **Obesity trends and determinant factors in Latin America**. *Cad Saude Publica* 2003, **19** Suppl 1:S77-86.
6. Rueda-Clausen CF, Silva FA, Lopez-Jaramillo P: **Epidemic of overweight and obesity in Latin America and the Caribbean**. *Int J Cardiol* 2008, **125**(1):111-112.
7. Ford ES: **The epidemiology of obesity and asthma**. *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**(5):897-909; quiz 910.
8. von Kries R, Hermann M, Grunert VP, von Mutius E: **Is obesity a risk factor for childhood asthma?** *Allergy* 2001, **56**(4):318-322.
9. Hong SJ, Lee MS, Lee SY, Ahn KM, Oh JW, Kim KE, Lee JS, Lee HB: **High body mass index and dietary pattern are associated with childhood asthma**. *Pediatr Pulmonol* 2006, **41**(12):1118-1124.
10. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, Crane J: **Obesity and asthma in 11-12 year old New Zealand children in 1989 and 2000**. *Thorax* 2005, **60**(1):7-12.
11. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST: **Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III**. *Thorax* 2001, **56**(11):835-838.
12. Flaherman V, Rutherford GW: **A meta-analysis of the effect of high weight on asthma**. *Arch Dis Child* 2006, **91**(4):334-339.
13. Shore SA, Johnston RA: **Obesity and asthma**. *Pharmacol Ther* 2006, **110**(1):83-102.

14. Castro-Rodriguez JA: **[Relationship between obesity and asthma]**. *Arch Bronconeumol* 2007, **43**(3):171-175.
15. Hersoug LG, Linneberg A: **The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance?** *Allergy* 2007, **62**(10):1205-1213.
16. Schachter LM, Peat JK, Salome CM: **Asthma and atopy in overweight children.** *Thorax* 2003, **58**(12):1031-1035.
17. Huang SL, Shiao G, Chou P: **Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan.** *Clin Exp Allergy* 1999, **29**(3):323-329.
18. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, McLachlan CR, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, Sears MR: **Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**(5):440-445.
19. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, Liu AH, Calatroni A, Zeldin DC: **Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **123**(5):1163-1169, 1169 e1161-1164.
20. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL: **Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP).** *Thorax* 2003, **58**(12):1036-1041.
21. Van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, Doli E, De Baets F: **Body mass index in Belgian schoolchildren and its relationship with sensitization and allergic symptoms.** *Pediatr Allergy Immunol* 2009, **20**(3):246-253.
22. Kronander UN, Falkenberg M, Zetterstrom O: **Prevalence and incidence of asthma related to waist circumference and BMI in a Swedish community sample.** *Respir Med* 2004, **98**(11):1108-1116.
23. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, Avol E, Peters JM: **Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children.** *Am J Epidemiol* 2003, **158**(5):406-415.
24. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Rodriguez A, Alcantara-Neves NM, Genser B, de Carvalho LP, Stein RT, Cruz AA, Rodrigues LC *et al*: **Risk factors for asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of a cross-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study).** *BMC Pulm Med* 2006, **6**:24.
25. Moncayo AL, Vaca M, Oviedo G, Erazo S, Quinzo I, Fiaccone RL, Chico ME, Barreto ML, Cooper PJ: **Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador.** *Thorax* 2010, **65**(5):409-416.

26. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP: **Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods.** *Eur Respir J* 2004, **24**(3):406-412.
27. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S: **Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).** *Thorax* 2009, **64**(6):476-483.
28. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Moncayo AL, Bland JM, Mafla E, Sanchez F, Rodrigues LC, Strachan DP, Griffin GE: **Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial.** *Lancet* 2006, **367**(9522):1598-1603.
29. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Strachan DP, Anderson HR, Rodriguez EA, Gaus DP, Griffin GE: **Risk factors for atopy among school children in a rural area of Latin America.** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**(6):845-852.
30. Cooper PJ, Mitre E, Moncayo AL, Chico ME, Vaca MG, Nutman TB: **Ascaris lumbricoides-induced interleukin-10 is not associated with atopy in schoolchildren in a rural area of the tropics.** *J Infect Dis* 2008, **197**(9):1333-1340.
31. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J: **Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents.** *Bull World Health Organ* 2007, **85**(9):660-667.
32. WHO: **Diagnostic techniques for intestinal parasitic infections (IPI) applicable to primary health care (PHC) services.** . Geneva: WHO; 1985.
33. Canoy D, Buchan I: **Challenges in obesity epidemiology.** *Obes Rev* 2007, **8 Suppl 1**:1-11.
34. Caballero B: **A nutrition paradox--underweight and obesity in developing countries.** *N Engl J Med* 2005, **352**(15):1514-1516.
35. Yoo S, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Kim JH, Yu JH, Kim BJ, Hong SJ: **Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents.** *Int Arch Allergy Immunol* 2011, **154**(1):42-48.
36. Matos SM, Jesus SR, Saldiva SR, Prado MS, D'Innocenzo S, Assis AM, Rodrigues LC, Alcantara-Neves NM, Cruz AA, Simoes SD *et al*: **Overweight, asthma symptoms, atopy and pulmonary function in children of 4-12 years of age: findings from the SCAALA cohort in Salvador, Bahia, Brazil.** *Public Health Nutr* 2011:1-9.
37. Calvert J, Burney P: **Effect of body mass on exercise-induced bronchospasm and atopy in African children.** *J Allergy Clin Immunol* 2005, **116**(4):773-779.

38. Hamano N, Terada N, Maesako K, Hohki G, Ito T, Yamashita T, Konno A: **Effect of female hormones on the production of IL-4 and IL-13 from peripheral blood mononuclear cells.** *Acta Otolaryngol Suppl* 1998, **537**:27-31.
39. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA: **The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender.** *Pediatrics* 1997, **99**(6):804-807.
40. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM: **Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review.** *Bull World Health Organ* 2004, **82**(12):940-946.
41. Weiss ST: **Obesity: insight into the origins of asthma.** *Nat Immunol* 2005, **6**(6):537-539.
42. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA: **Effect of leptin on allergic airway responses in mice.** *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**(1):103-109.
43. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Genis M, Friger M, Peled R, Sharff S: **The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis?** *J Asthma* 2004, **41**(4):403-410.
44. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S: **Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**(6):659-664.
45. Mai XM, Nilsson L, Axelson O, Braback L, Sandin A, Kjellman NI, Bjorksten B: **High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Phase II.** *Acta Paediatr* 2003, **92**(10):1144-1148.
46. Matricardi PM, Gruber C, Wahn U, Lau S: **The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only.** *Clin Exp Allergy* 2007, **37**(4):476-484.
47. Noal RB: **Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review.** *Obesity reviews* 2010, **12**:93-104.
48. Lopes WA, Radominski RB, Rosario Filho NA, Leite N: **Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents.** *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009, **37**(4):175-179.
49. Pianosi PT, Davis HS: **Determinants of physical fitness in children with asthma.** *Pediatrics* 2004, **113**(3 Pt 1):e225-229.
50. Belamarich PF, Luder E, Kattan M, Mitchell H, Islam S, Lynn H, Crain EF: **Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma?** *Pediatrics* 2000, **106**(6):1436-1441.

51. Shore SA: **Obesity and asthma: possible mechanisms.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **121**(5):1087-1093; quiz 1094-1085.
52. Ma J, Xiao L, Knowles SB: **Obesity, insulin resistance and the prevalence of atopy and asthma in US adults.** *Allergy* 2010, **65**(11):1455-1463.
53. Mancuso P, Huffnagle GB, Olszewski MA, Phipps J, Peters-Golden M: **Leptin corrects host defense defects after acute starvation in murine pneumococcal pneumonia.** *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **173**(2):212-218.

4. Consideraciones finales y Recomendaciones:

La realización de este estudio posibilitó un mejor entendimiento de la etiología de asma y atopia en zonas rurales tropicales con el objetivo de proporcionar información para la implementación de medidas de prevención y control más eficientes.

Debido a la carencia de consenso de cómo definir asma en estudios epidemiológicos, creemos que silbido en los últimos 12 meses es tan buena como cualquier definición disponible, a pesar de que también presenta ciertas limitaciones. Esta definición tiene tres ventajas importantes: 1) simplicidad, permitiendo un amplio uso en estudios epidemiológicos, 2) la definición es más inclusiva y donde existe una palabra en el lenguaje local que está ligado culturalmente con asma, podría ser menos sujeto a sesgo en poblaciones pobres, 3) su amplio uso permite comparación entre estudios del efecto potencial de los factores de riesgo y posibilita análisis con mayor poder para detectar asociaciones. Nosotros consideramos usar una definición más compleja para incrementar la especificidad pero posteriormente desechamos esta opción debido a la falta de validación de esta definición.

La distinción entre los diferentes fenotipos de asma/silbido es una área en debate e inclusive se ha cuestionado si realmente son entidades reales o no. Así como en otros estudios, diferentes factores de riesgo fueron observados para asma atópica y no atópica lo que podría reflejar diferentes mecanismos causales. Sin embargo, se considera necesario complementar estos estudios con una caracterización de los fenotipos basada en marcadores inflamatorios e inmunológicos para un mejor entendimiento. Se detectaron dificultades al intentar comparar los diferentes estudios que investigan factores asociados con asma atópica y no atópica debido a las diferentes definiciones de fenotipos empleada y también a los diferentes grupos de comparación usados. Por tanto, se ve la necesidad de una validación y armonización de estas definiciones. Una forma más precisa de identificación de los diferentes fenotipos sería necesaria tanto para la práctica clínica como para la investigación. En el primer caso, es relevante para la toma de decisiones en cuanto a tratamiento y pronóstico de asma. Mientras que en el segundo caso, una mejor definición de los fenotipos incrementaría la precisión de la investigación de las causas y mecanismos.

Este como otros estudios en aéreas rurales y urbanas pobres de América Latina han reportado que el fenotipo no atópico es la forma más común de silbido en esta población, por lo que sería poco probable que los incrementos temporales en la sensibilización alérgica sean los responsables por la alta prevalencia de asma en América Latina, apuntando la necesidad de investigar otros factores. Las infecciones por geohelminthos fueron altamente prevalentes en esta zona rural de estudio, y el efecto en asma y atopia varió de acuerdo al tipo de parásito, al marcador de infección empleado y fue consistente con los resultados de otros estudios realizados en países en desarrollo. *T. trichiura* fue un factor protector para atopia pero sensibilización a *Ascaris* fue un factor de riesgo para IgE específica para alérgenos y para silbido reciente. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución considerando que la reactividad cruzada podría estar explicando la alta prevalencia de IgE específica para alérgenos de invertebrados. Otras estrategias deben ser empleadas para el estudio de enfermedades alérgicas en los trópicos, como otros estudios ya lo han estado realizando. Esto incluye la utilización de marcadores serológicos más específicos para *Ascaris* y ácaros, así como estudios longitudinales de corte al nacimiento investigando las respuestas inmunes relacionadas con IgE y síntomas alérgicos de niños expuestos a ácaros y helmintos con el fin de identificar el sensibilizador primario y analizar las interacciones entre atopia e inmunidad a helmintos. Pruebas inmunológicas de inhibición y diagnóstico basado en componentes podrían ser útiles para evaluar reactividad cruzada en estas zonas.

Confirmando los resultados de otros estudios realizados en países de ingresos medios y bajos, se encontró una disociación entre prueba cutánea e IgE específica para alérgenos. Por tanto, en relación al diagnóstico de atopia, los investigadores y clínicos deben llevar en consideración que en áreas pobres tropicales expuestas a geohelminthos las dos medias no pueden ser usadas de una forma intercambiable sino más bien complementar debido a que la prueba cutánea puede ser inhibida por algunos factores no completamente entendidos y por otro lado IgE específica puede ser resultado de reactividad cruzada con otros alérgenos.

En esta población rural fue observado más sobrepeso/obesidad que bajo peso lo que posiblemente indicaría que son poblaciones en transición que estarían atravesando por cambios en la dieta y estilos de vida debido al incremento de urbanización y desarrollo económico. Esto apunta a la necesidad de la realización de educación en salud y

prevención de obesidad en esta población, más aun en niños, con la promoción de lactancia materna, dieta saludable e manutención de un peso adecuado para evitar el desarrollo posterior de enfermedades crónicas asociadas. Estudios longitudinales en países en desarrollo serian necesarios para entender la compleja relación entre asma y obesidad y un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados podría contribuir con estrategias terapéuticas. Una de las fortalezas de este estudio fue la posibilidad de ajustar las asociaciones por dieta; sin embargo, solo fue usado un cuestionario básico de frecuencia alimentar. Se recomendaría que estudios nutricionales más detallados sean desarrollados para ajustar las asociaciones por el consumo de energía y el uso de mejores medidas de grasa corporal para poder determinar si la obesidad está asociada con adiposidad propiamente dicha o con cualquier factor dietético.

5. Referencias (Presentación)

1. **Central Intelligence Agency** [<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2004.html>]
2. OMS: **Estadísticas Sanitarias Mundiales 2010**. Ginebra; 2010.
3. **United States Agency for International Development** [http://www.makingcitieswork.org/urbanWorld/latin-america-caribbean/lac_page]
4. **Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Ecuador** [<http://www.inec.gob.ec/web/guest/inicio>]
5. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Rodriguez A, Alcantara-Neves NM, Genser B, de Carvalho LP, Stein RT, Cruz AA, Rodrigues LC *et al*: **Risk factors for asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of a cross-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study)**. *BMC Pulm Med* 2006, **6**:24.
6. Barreto ML, Cunha SS, Alcantara-Neves N, Carvalho LP, Cruz AA, Stein RT, Genser B, Cooper PJ, Rodrigues LC: **Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study)**. *BMC Pulm Med* 2006, **6**:15.
7. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, Garcia-Marcos L, Gotua M, Gratziau C, van Hage M *et al*: **Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children**. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, **176**(6):565-574.
8. Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML: **Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity**. *Allergy* 2009, **64**(1):5-17.
9. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J: **Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis**. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **174**(5):514-523.
10. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, Jones MH, Escouto D, Dias AC, Weiland SK, Stein RT: **Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children**. *Eur Respir J* 2007, **29**(6):1154-1160.
11. Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N: **Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum**. *J Allergy Clin Immunol* 1993, **92**(3):404-411.
12. Canoy D, Buchan I: **Challenges in obesity epidemiology**. *Obes Rev* 2007, **8 Suppl 1**:1-11.

ANEXOS

Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador

Ana Lucia Moncayo,¹ Maritza Vaca,² Gisela Oviedo,² Silvia Erazo,² Isabel Quinzo,² Rosemeire L Fiaccone,³ Martha E Chico,² Mauricio L Barreto,¹ Philip J Cooper⁴

► Supplementary tables are published online only. To view these files please visit the journal online <http://thorax.bmj.com/content/vol65/issue5>

¹Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

²Instituto de Microbiologia, Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador

³Instituto de Matemática, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

⁴Centre for Infection, St George's University of London, Tooting, London, UK

Correspondence to

Miss Ana Lucia Moncayo, Instituto de Saúde Coletiva—Universidade Federal da Bahia, Rua Basílio da Gama, s/n, Salvador, Bahia, CEP: 40.110-040 Brazil; almoncayo@hotmail.com

Received 2 September 2009
Accepted 17 January 2010

ABSTRACT

Background Asthma has emerged as an important public health problem of urban populations in Latin America. Epidemiological data suggest that a minority of asthma cases in Latin America may be associated with allergic sensitisation and that other mechanisms causing asthma have been overlooked. The aim of the present study was to investigate risk factors for atopic and non-atopic asthma in school-age children.

Methods A cross-sectional study was conducted among 3960 children aged 6–16 years living in Afro-Ecuadorian rural communities in Esmeraldas province in Ecuador. Allergic diseases and risk factors were assessed by questionnaire and allergic sensitisation by allergen skin prick reactivity.

Results A total of 390 (10.5%) children had wheeze within the previous 12 months, of whom 14.4% had at least one positive skin test. The population-attributable fraction for recent wheeze associated with atopy was 2.4%. Heavy *Trichuris trichiura* infections were strongly inversely associated with atopic wheeze. Non-atopic wheeze was positively associated with maternal allergic symptoms and sedentarism (watching television (>3 h/day)) but inversely associated with age and birth order.

Conclusions The present study showed a predominance of non-atopic compared with atopic wheeze among schoolchildren living in a poor rural region of tropical Latin America. Distinct risk factors were associated with the two wheeze phenotypes and may indicate different causal mechanisms. Future preventive strategies in such populations may need to be targeted at the causes of non-atopic wheeze.

of asthma attributable to atopy differed greatly between countries according to economic development, being 40.7% in study centres from 'affluent' countries and 20.3% in centres from 'non-affluent' countries.⁵

A non-atopic phenotype is the most common presentation of childhood asthma in Latin American populations.^{5–7} ISAAC phase II study centres in Latin America reported that only 11% of asthma was attributable to atopy.⁵ These data suggest that a minority of asthma cases in Latin America may be associated with allergic sensitisation.⁴

Epidemiological studies in Europe have shown distinct patterns of risk factors for atopic and non-atopic asthma in children and adolescents^{8–11}; atopic asthma was positively associated with other allergic symptoms⁸ and asthma in siblings,⁸ but was inversely associated with household pets⁹; non-atopic asthma was positively associated with recurrent chest infections at 2 years,⁸ other early-life infections such as otitis media and croup,¹⁰ household damp⁹ or mould,¹¹ maternal smoking,^{9,11} breast feeding for <3 months⁹ and pet exposures during the first year of life.¹⁰ Both atopic and non-atopic asthma were associated with a family history of asthma,^{8–11} male sex^{9,11} and a higher body mass index.¹⁰ A recent study of children from a poor urban community in Southern Brazil suggested that bronchiolitis before the age of 2 years and *Ascaris lumbricoides* infection were risk factors for non-atopic asthma.⁷

Different patterns of risk factors for atopic and non-atopic asthma may indicate distinct phenotypes with different underlying causal mechanisms. The identification of such factors may provide novel information on potential causal mechanisms and future public health strategies that could be appropriately targeted for asthma prevention. The aim of the present study was to investigate risk factors for atopic and non-atopic asthma in school-age children living in a rural area of tropical Ecuador.

METHODS

Study area and population

The study was conducted among schoolchildren attending rural schools in Afro-Ecuadorian communities in the Districts of Eloy Alfaro and San Lorenzo, in Esmeraldas province in northeastern Ecuador. The characteristics of the study area and population have been described in detail elsewhere.¹²

Study design

A cross-sectional study was conducted among children aged 6–16 years to estimate the frequency of atopy and allergic diseases and identify

INTRODUCTION

An estimated 300 million people have asthma worldwide, and the prevalence has increased over recent decades among children living in industrialised countries,¹ and may also be increasing in developing countries where such increases may be linked to environmental changes associated with urbanisation and the acquisition of a 'modern' lifestyle.^{1,2} The multicentre ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) phase III study estimated an annual increase in prevalence of current wheeze of 0.32% among adolescents aged 13–14 years between the 15 study centres in nine Latin American countries.³

Atopy is a consistent risk factor for asthma from many epidemiological studies. The proportion of asthma attributable to atopy in children has been estimated to be 38%, but there is considerable variation between studies (25–63%).⁴ The ISAAC phase II study showed that the population fraction



This paper is freely available online under the BMJ Journals unlocked scheme, see <http://thorax.bmj.com/site/about/unlocked.xhtml>

Asthma

associated risk factors in rural populations. A convenience sample of 58 communities within the two study districts was selected. Annually updated censuses were used to identify children of school age in each community. The study was conducted in small communities (<250 pupils in community schools) with similar economic activities (ie, agriculture, hunting and logging). The mean community cluster size was 68.3 (range 15–230) children.

Data collection

Questionnaire

Data collection was performed between March 2005 and May 2007. The questionnaire was modified from the ISAAC phase II questionnaire translated into Spanish and has been extensively field tested. The questionnaire collected information about allergic diseases and risk factors as described elsewhere.¹² The questionnaire was administered to the parent or guardian in the presence of the child.

Allergen skin prick testing

Allergic sensitisation was measured by skin prick testing with seven allergen extracts (Greer Laboratories, Lenoir, North Carolina, USA): *Dermatophagoides pteronyssinus/farinae* mix, American cockroach (*Periplaneta americana*), *Alternaria tenuis*, cat, dog, '9 southern grass mix' and 'New stock fungi mix', positive histamine and negative saline controls. A positive reaction was defined as a mean wheal diameter at least 3 mm greater than the saline control 15 min after pricking the allergen onto the the volar side of the forearm using ALK lancets (ALK, Hungerford, UK).

Stool examinations

Single stool samples were collected and analysed for geohelminth eggs and larvae using the modified Kato Katz (quantification of *A lumbricoides* and *Trichuris trichiura*) and formol–ether concentration (detection of all geohelminths including hookworm and *Strongyloides stercoralis*) methods.¹³ Infection intensities were expressed as eggs per gram (epg) of faeces.

Statistical analysis

Atopy was defined by the presence of at least one positive allergen skin test. The presence of recent wheeze was defined by reported wheezing during the previous 12 months. Recent wheeze was classified as atopic and non-atopic by the results of allergen skin tests.

Random effect logistic regression models were used to identify risk factors for recent wheeze and atopy allowing for two-level data structure (ie, individual and community levels). Variables with $p < 0.20$ in univariate analyses were included in multivariate models. ORs and 95% CIs were calculated for each variable. Polytomous logistic regression that allows a single comparison group for more than one mutually exclusive outcome was used to predict independent risk factors for atopic and non-atopic asthma. Associations between risk factors and non-atopic or atopic asthma were compared with all children without asthma or atopy. We used a two-step approach in which the unadjusted association with the two outcomes for each variable was assessed. Variables associated with at least one of two outcomes with $p < 0.20$ were retained in the models. Estimates of effect were calculated using ORs and 95% CIs with adjustment for clustering. Population-attributable fractions (PAFs) were calculated by: $PAF = P_{ew} \times (OR - 1) / OR$ where P_{ew} is the prevalence of allergen skin test reactivity among children with recent wheeze. All statistical analyses were done using STATA, version 10.

Ethics

The study protocol was approved by the ethics committee of the Hospital Pedro Vicente Maldonado, Ecuador. Written informed consent was obtained from the parent of each child and signed minor assent from the child. The parent or guardian of each

Table 1 Characteristics of the study population of school-age children

Variables	n	%
Demographic and socioeconomic		
Age, years		
6–9	1531/3960	38.7
10–13	1386/3960	35.0
14–16	1043/3960	26.3
Sex		
Male	1905/3960	48.1
Female	2055/3960	51.9
Family income		
>US\$150	732/3901	18.8
≤US\$150	3169/3901	81.2
Maternal education level		
Complete secondary or higher	309/3853	8.0
Complete primary or incomplete secondary	1330/3853	34.5
Illiterate or incomplete primary	2214/3853	57.5
Household electric appliances		
None	700/3959	17.7
1–2	2164/3959	54.7
3–4	1095/3959	27.6
Allergic symptoms		
Asthma		
Wheeze ever	1249/3847	32.5
Wheeze in past year	406/3858	10.5
Wheeze attacks in past year		
1–3 attacks	311/3871	8.0
4–12 attacks	69/3871	1.8
≥12 attacks	27/3871	0.7
Woken by wheeze in past year	316/3346	9.4
Wheeze limiting speech in past year	146/3857	3.8
Wheeze during or after exercise in past year	224/3860	5.8
Rhinitis		
Rhinitis ever	480/3907	12.3
Rhinitis in past year without colds	346/3907	8.9
Rhinitis in past year with itchy eyes	246/3895	6.3
Eczema		
Eczema ever	330/3912	8.4
Itchy rash affecting flexures in past year	191/3912	4.9
Woken at night by itchy rash in past year	83/3881	2.1
Skin prick reaction ≥3 mm		
Any allergen	477/3821	12.5
House dust mite	252/3821	6.6
Mixed grass	73/3821	1.9
Cockroach	167/3821	4.4
Fungus	18/3821	0.5
Cat	15/3821	0.4
Dog	67/3821	1.8
<i>Alternaria</i>	8/3692	0.2
Geohelminth infections		
Any helminth	2851/3804	74.9
<i>Ascaris lumbricoides</i>	2013/3804	52.9
<i>Trichuris trichiura</i>	2178/3804	57.3
Hookworm	350/3804	9.2
<i>Strongyloides stercoralis</i>	16/3804	0.4

child was provided with a copy of all laboratory results, and all children with intestinal helminth infections were offered appropriate treatment.

RESULTS

A total of 3960 children participated in the study of which 3858 (97.4%) provided complete information on wheeze symptoms and 3821 (96.5%) underwent allergen skin testing. The number of children with complete data for both variables was 3726 (94.1%). We evaluated ~92% of school-age children resident in each community using updated censuses.

General characteristics of the study population are shown in table 1. A monthly income <US\$150 represents one minimum

wage. The prevalence of infection with any geohelminth parasite was 74.9% and the prevalence of *A lumbricoides*, *T trichiura*, hookworm and *S stercoralis* was 52.9%, 57.3%, 9.2% and 0.4%, respectively. The prevalence of skin test reactivity to any allergen was 12.5%. The prevalence of wheeze in the previous 12 months was 10.5%. None of the children with wheeze symptoms was taking regular asthma medications. The prevalence of rhinitis with itchy eyes within the previous 12 months and eczema (itchy flexural rash) was 6.3% and 4.9%, respectively. Of 390 children with recent wheeze, 14.4% (56) had allergen skin test reactivity while 85.6% (334) did not. The PAFs for recent wheeze, allergic rhinitis and eczema associated with atopy were 2.4%, 0% and 5.6%, respectively.

Table 2 Risk factors for allergen skin test reactivity

Risk factor	Total n=3.821	Skin test reactivity n=477	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)	p Value
Sex					
Female	1855	189 (10.2%)	1.0		
Male	1966	288 (14.6%)	1.48 (1.21 to 1.81)		
Age, years					
6–9	1491	130 (8.7%)	1.0*		
10–12	1340	186 (13.9%)	1.76 (1.38 to 2.24)		
13–16	990	161 (16.3%)	2.06 (1.60 to 2.66)		
Gas for cooking (3) †					
No	220	39 (17.7%)	1.0	1.0	
Yes	3598	438 (12.2%)	0.69 (0.47 to 1.02)	0.70 (0.47 to 1.04)	0.075
Consumption of river water					
No	1094	93 (8.5%)	1.0	1.0	
Yes	2727	384 (14.1%)	1.40 (1.02 to 1.93)	1.40 (1.01 to 1.95)	0.043
Birth order (1) †					
1st–3rd	2087	236 (11.3%)	1.0	1.0	
≥4th	1733	241 (13.9%)	1.24 (1.02 to 1.51)	1.20 (0.97 to 1.48)	0.090
Attending day care (117) †					
No	1973	262 (13.3%)	1.0	1.0	
<1 year old	462	45 (9.7%)	0.67 (0.46 to 0.97)	0.72 (0.50 to 1.05)	
≥1 year old	1269	154 (12.1%)	0.80 (0.64 to 1.01)	0.85 (0.67 to 1.07)	0.164
Contact with animals in farms at least once a week (5) †					
No	2625	290 (11.0%)	1.0	1.0	
Yes	1191	186 (15.6%)	1.38 (1.11 to 1.72)	1.27 (1.01 to 1.59)	0.042
Mother smoked in pregnancy (66) †					
No	3305	397 (12.0%)	1.0	1.0	
Yes	450	74 (16.4%)	1.35 (1.02 to 1.80)	1.24 (0.92 to 1.68)	0.163
Any helminth infection (103) †					
No	932	160 (17.2%)	1.0	1.0	
Yes	2786	309 (11.1%)	0.69 (0.54 to 0.87)	0.69 (0.54 to 0.87)	0.002
<i>A lumbricoides</i> infection (103) †					
No	1724	247 (14.1%)	1.0	1.0	
Yes	1971	222 (11.3%)	0.84 (0.68 to 1.05)	0.96 (0.76 to 1.20)	0.713
<i>T trichiura</i> infection (103) †					
No	1590	265 (16.7%)	1.0	1.0	
Yes	2128	204 (9.6%)	0.64 (0.51 to 0.80)	0.64 (0.50 to 0.81)	<0.001
Intensity of <i>A lumbricoides</i> infection, median (103) †					
Negative	2135	307 (14.4)	1.0*	1.0	
≤4620 epg	791	82 (10.4%)	0.78 (0.59 to 1.03)	0.82 (0.61 to 1.09)	
>4620 epg	792	80 (10.1%)	0.68 (0.51 to 0.91)	0.81 (0.60 to 1.10)	0.237
Intensity of <i>T trichiura</i> infection, median (103) †					
Negative	1759	290 (16.5%)	1.0*	1.0 †	
≤490 epg	1030	112 (10.9%)	0.70 (0.54 to 0.89)	0.68 (0.52 to 0.88)	
>490 epg	929	67 (7.2%)	0.47 (0.34 to 0.64)	0.49 (0.36 to 0.68)	<0.001

Factors showing statistical significance in univariate analysis ($p < 0.20$) are shown. Multivariate ORs and 95% CIs were calculated from random effect logistic regression model and adjusted for age and sex.

Models were made separately for: (1) any helminth; (2) prevalence of *Ascaris* and *Trichuris* infection; (3) intensity of *Ascaris* and *Trichuris* infection.

epg, eggs per gram.

*Test for trend, $p < 0.001$.

†Numbers of missing values are given in parentheses.

Asthma

Table 3 Risk factors associated with wheeze in the last 12 months

Risk factor	Total n=3.858	Wheeze n=406	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)	p Value
Sex					
Female	1852	199 (10.7%)	1.0		
Male	2006	207 (10.3%)	0.96 (0.78 to 1.18)		
Age (years)					
6-9	1496	199 (13.3%)	1.0		
10-12	1355	136 (10.0%)	0.73 (0.58 to 0.92)		
13-16	1007	71 (7.0%)	0.50 (0.37 to 0.66)*		
Maternal education level (83)†					
Complete secondary or higher	300	43 (14.3%)	1.0	1.0	
Complete primary or incomplete secondary	1308	116 (9.7%)	0.63 (0.43 to 0.92)	0.66 (0.43 to 1.02)	
Illiterate or incomplete primary	2167	207 (10.7%)	0.71 (0.50 to 1.02)	0.81 (0.52 to 1.24)	0.112
Family income (49)†					
>US\$150	718	91 (12.7%)	1.0	1.0	
≤US\$150	3091	311 (10.1%)	0.78 (0.60 to 1.01)	0.82 (0.61 to 1.10)	0.194
House construction (15)†					
Cane	392	46 (11.7%)	1.0	1.0	
Mixed (wood/cane)	247	16 (6.5%)	0.51 (0.28 to 0.93)	0.53 (0.28 to 1.02)	
Wood	1984	204 (10.3%)	0.82 (0.57 to 1.16)	0.78 (0.53 to 1.13)	
Mixed (wood/cement)	662	70 (10.6%)	0.86 (0.57 to 1.29)	0.81 (0.51 to 1.28)	
Brick/block/cement	558	70 (12.5%)	1.04 (0.69 to 1.57)	1.06 (0.67 to 1.67)	0.134
Gas for cooking (3)†					
No	234	32 (13.7%)	1.0	1.0	
Yes	3621	374 (10.3%)	0.70 (0.47 to 1.04)	0.73 (0.45 to 1.17)	0.171
Wood for cooking (4)†					
No	2925	323 (11.0%)	1.0	1.0	
Yes	929	82 (8.8%)	0.82 (0.62 to 1.08)	0.81 (0.58 to 1.12)	0.201
Consumption of river water					
No	1111	141 (12.7%)	1.0	1.0	
Yes	2747	265 (9.6%)	0.76 (0.59 to 0.97)	0.84 (0.65 to 1.09)	0.193
Excreta disposal (2)†					
Toilet or latrine	2411	231 (9.6%)	1.0	1.0	
Open field	1445	174 (12.0%)	1.23 (0.98 to 1.55)	1.31 (1.02 to 1.68)	0.034
Birth order (1)†					
1st-3rd	2096	249 (11.9%)	1.0	1.0	
≥4th	1761	156 (8.9%)	0.72 (0.58 to 0.89)	0.70 (0.55 to 0.89)	0.004
Attending day care (97)†					
No	2000	215 (10.7%)	1.0	1.0	
<1 year old	467	38 (8.1%)	0.71 (0.49 to 1.03)	0.80 (0.55 to 1.18)	
≥1 year old	1294	145 (11.2%)	1.05 (0.83 to 1.32)	1.11 (0.87 to 1.42)	0.254
Chicken outside house (3)†					
No	524	46 (8.8%)	1.0	1.0	
Yes	3331	359 (10.8%)	1.28 (0.91 to 1.78)	1.24 (0.86 to 1.77)	0.244
Cat inside house ever (6)†					
No	2174	205 (9.4%)	1.0	1.0	
Yes	1678	198 (11.8%)	1.23 (0.99 to 1.53)	1.26 (1.00 to 1.59)	0.051
Breast feeding (20)†					
No	69	12 (17.4%)	1.0	1.0	
Yes	3769	392 (10.4%)	0.55 (0.29 to 1.03)	0.55 (0.27 to 1.14)	0.111
Frequency of exercise (16)†					
Daily	2874	285 (9.9%)	1.0	1.0	
3 times a week	474	55 (11.6%)	1.18 (0.87 to 1.61)	1.18 (0.84 to 1.66)	
Once a week or less	494	63 (12.7%)	1.35 (1.00 to 1.81)	1.19 (0.85 to 1.68)	0.432
Maternal allergic diseases (93)†					
No	2307	160 (6.9%)	1.0	1.0	
Yes	1458	237 (16.3%)	2.59 (2.09 to 3.21)	2.90 (2.30 to 3.67)	<0.001
<i>A lumbricoides</i> infection (148)†					
No	1741	166 (9.5%)	1.0	1.0	
Yes	1969	222 (11.3%)	1.19 (0.96 to 1.49)	1.21 (0.96 to 1.54)	0.105
SPT for any allergen (132)†					
No	3261	334 (10.2%)	1.0	1.0	
Yes	465	56 (12.0%)	1.24 (0.91 to 1.69)	1.33 (0.95 to 1.86)	0.098

Continued

Table 3 Continued

Risk factor	Total n=3.858	Wheeze n=406	Univariate OR (95% CI)	Multivariate OR (95% CI)	p Value
SPT for house dust mite (132)†					
No	3480	357 (10.3%)	1.0	1.0	
Yes	246	33 (13.4%)	1.39 (0.94 to 2.04)	1.59 (1.03 to 2.44)	0.035
SPT for American cockroach (132)†					
No	3563	368 (10.3%)	1.0	1.0	
Yes	163	22 (13.5%)	1.39 (0.87 to 2.22)	1.16 (0.67 to 1.99)	0.590

Factors showing statistical significance in univariate analysis ($p < 0.20$) are shown. Multivariate ORs and 95% CIs were calculated from random effect logistic regression model and adjusted for age and sex.

Models were made separately for skin test reactivity: (1) any allergen; (2) house dust mite; (3) American cockroach.

SPT, skin prick test.

*Test for trend, $p < 0.001$.

†Numbers of missing values are given in parentheses.

Risk factors for allergen skin test reactivity

The prevalence of allergen skin test reactivity increased with age (test for trend, $p < 0.001$) and was greater in males than females (table 2). Data for factors excluded from multivariate analyses (ie, univariate $p > 0.20$) are provided in supplementary table 5 online. In multivariate analyses, consumption of river water (adjusted OR 1.40, 95% CI 1.01 to 1.95) and contact with animals in farms (adjusted OR 1.27, 95% CI 1.01 to 1.59) were independently associated with an increased risk of skin test reactivity. There was evidence for statistically significant inverse associations between allergen skin test reactivity and any geohelminth infection (adjusted OR 0.69, 95% CI 0.54 to 0.87) and *T trichiura* infection (adjusted OR 0.64, 95% CI 0.50 to 0.81). The prevalence of skin test reactivity declined with increasing intensities of infection with *T trichiura* (≤ 490 epg; adjusted OR 0.68, 95% CI 0.52 to 0.88; > 490 epg; adjusted OR 0.49, 95% CI 0.36 to 0.68) (test for trend, $p < 0.001$).

Risk factors for recent wheeze

Risk factors for recent wheeze included in the multivariate model are shown in table 3. Excluded factors (ie, univariate $p > 0.20$) are shown in supplementary table 6 online. The prevalence of recent wheeze declined with age (test for trend, $p < 0.001$). Multivariate analyses adjusting for age and sex showed that maternal history of allergic symptoms (adjusted OR 2.90, 95% CI 2.30 to 3.67) and use of an open field for excreta disposal (adjusted OR 1.31, 95% CI 1.02 to 1.68) were risk factors for recent wheeze, while birth order was inversely associated with recent wheeze (adjusted OR for ≥ 4 th vs < 3 rd, 0.70, 95% CI 0.55 to 0.89). Although the majority of those with asthma were non-atopic, sensitisation to house dust mite was a risk factor for asthma (adjusted OR 1.59, 95% CI 1.03 to 2.44).

Risk factors for atopic and non-atopic asthma

Stratification of wheeze by allergen skin test reactivity showed distinct risk factors for atopic and non-atopic wheeze (table 4). Atopic wheeze was positively associated with male gender (adjusted OR 2.73, 95% CI 1.44 to 5.16) and inversely associated with intensity of *T trichiura* infection (> 490 epg vs ≤ 490 epg; adjusted OR 0.24, 95% CI 0.09 to 0.63). For non-atopic wheeze, watching TV for > 3 h per day (adjusted OR 1.51, 95% CI 1.06 to 2.16) and maternal allergic diseases (adjusted OR 3.24, 95% CI 2.42 to 4.32) were significant risk factors. The prevalence of non-atopic wheeze decreased with age (adjusted OR for ≥ 13 years old vs < 13 years old, 0.39, 95% CI 0.25 to 0.62) and was inversely associated with birth order (adjusted OR 0.71, 95% CI 0.57 to 0.88).

A comparison of the effects for risk factors associated with atopic and non-atopic wheeze showed significant differences for sex (males with greater risk of atopic wheeze, $p = 0.004$), age

(decline in prevalence with increasing age for non-atopic wheeze, $p = 0.019$), presence of a cat inside the house (associated with increased risk of atopic but decreased risk of non-atopic wheeze, $p = 0.011$) and intensity of *T trichiura* infection (associated with decreased risk of atopic wheeze and no association for non-atopic wheeze, $p = 0.010$).

DISCUSSION

Non-atopic asthma in childhood has been shown to be far more common than atopic asthma in non-affluent countries including in Latin America.⁵ The present cross-sectional study identified risk factors for atopic and non-atopic asthma in school-age children living in small communities in a poor rural area of tropical Latin America. Only a small proportion of children with asthma (14.4%) in our study population had evidence of allergen skin test reactivity. The population fraction of asthma attributable to atopy was extremely low (2.4%)—much lower than previous estimates for industrialised countries of 38%⁴ to 40.7%.⁵ However, such a low PAF was perhaps not unexpected—the ISAAC phase II study showed values of PAF $< 10\%$ in four of the 12 study centres from non-affluent countries.⁵ Because the value of PAF is influenced by the prevalence of allergen skin test reactivity among wheezers and the association between skin test reactivity and wheeze, factors reducing these parameters will reduce the PAFs. Such factors are likely to include those reducing atopy or the process of T helper 2 (Th2) polarisation such as those associated with microbial and infectious exposures, and, in our own population, chronic helminth infections that can induce potent immune regulation.^{2, 14}

Previous studies in Latin America have shown a varying role for atopy in asthma.^{6, 7, 15} Pereira *et al* studied 10-year-old children in a non-affluent community in Southern Brazil, and showed that the majority of wheeze and active asthma at the age of 10 years was non-atopic.⁷ In a deprived urban area of Peru, recent asthma or respiratory symptoms were not associated with atopy in children aged 8–10 years.⁶ In contrast, the study by Rona *et al*¹⁵ in adults showed a high prevalence of recent wheeze in Brazil (19.4%) and Chile (27.4%), and the attributable fraction of sensitisation on asthma was high for both countries (54% for Brazil and 44% for Chile). However, 50% of Brazilian adults were sensitised, as were 22% of Chileans. One possible explanation for the difference between these studies is the age of the study population—the association between asthma and atopy may increase with age. Further, atopic asthma may be more persistent and likely to continue into adulthood.¹⁶ Another factor that may be important is socioeconomic level—the populations studied in Brazil and Chile were relatively wealthy and the fraction of wheeze attributable to atopic sensitisation may increase with economic development.⁵

Asthma

Table 4 Risk factors for atopic and non-atopic wheeze

Risk factors	Healthy n=2,927 n (%)	Children with wheeze		p Value*		
		Skin test reactivity n=56 n (%)	Non-skin test reactivity n=334 n (%)			
Demographic and socioeconomic factors						
Sex						
Female	1449 (88.3)	18 (1.1)	1.0	174 (10.6)	1.0	0.004
Male	1478 (88.2)	38 (2.3)	2.73 (1.44 to 5.16)	160 (9.5)	0.91 (0.71 to 1.16)	
Age, years						
6-9	1153 (85.6)	18 (1.3)	1.0	176 (13.1)	1.0	0.019
10-12	1022 (88.9)	23 (2.0)	1.34 (0.70 to 2.57)	105 (9.1)	0.56 (0.42 to 0.74)	
13-16	752 (91.7)	15 (1.8)	0.95 (0.40 to 2.28)	53 (6.5)	0.39 (0.25 to 0.62)	
Family income						
>US\$150 dollars	520 (85.5)	9 (1.5)	1.0	79 (13.0)	1.0	0.112
≤US\$150	2367 (88.8)	47 (1.8)	1.29 (0.71 to 2.36)	251 (9.4)	0.78 (0.60 to 1.01)	
Maternal education level						
Complete secondary or higher	220 (83.6)	7 (2.7)	1.0	36 (13.7)	1.0	0.256
Complete primary or incomplete secondary	1044 (89.3)	16 (1.4)	0.33 (0.09 to 1.23)	104 (9.3)	0.75 (0.47 to 1.18)	
Illiterate or incomplete primary	1635 (87.9)	33 (1.8)	0.53 (0.11 to 2.65)	191 (10.3)	0.80 (0.49 to 1.30)	
Environmental factors						
Charcoal for cooking						
No	2685 (88.2)	47 (1.5)	1.0	314 (10.3)	1.0	0.068
Yes	235 (89.0)	9 (3.4)	2.22 (0.74 to 6.61)	20 (7.6)	0.79 (0.46 to 1.35)	
River water						
No	852 (86.4)	12 (1.2)	1.0	122 (12.4)	1.0	0.263
Yes	2075 (89.0)	44 (1.9)	1.22 (0.61 to 2.46)	212 (9.1)	0.80 (0.55 to 1.16)	
Excreta disposal						
Toilet or latrine	1835 (89.2)	34 (1.6)	1.0	189 (9.2)	1.0	0.752
Open field	1091 (86.8)	22 (1.7)	1.16 (0.57 to 2.38)	144 (11.5)	1.31 (0.94 to 1.83)	
Cat inside house presently						
No	1905 (88.4)	32 (1.5)	1.0	219 (10.1)	1.0	0.011
Yes	1020 (88.1)	24 (2.1)	1.50 (0.86 to 2.63)	114 (9.8)	0.76 (0.56 to 1.02)	
Cat inside house ever						
No	1656 (89.3)	28 (1.5)	1.0	171 (9.2)	1.0	0.631
Yes	1,269 (87.1)	28 (1.9)	1.45 (0.85 to 2.46)	160 (11.0)	1.25 (0.94 to 1.66)	
Pig around house presently						
No	1457 (87.5)	27 (1.6)	1.0	181 (10.9)	1.0	0.281
Yes	1466 (89.0)	29 (1.8)	1.22 (0.71 to 2.12)	152 (9.2)	0.87 (0.65 to 1.17)	
Contact with animals on farms						
No	2041 (88.4)	33 (1.4)	1.0	235 (10.2)	1.0	0.925
Yes	883 (87.9)	23 (2.3)	1.04 (0.60 to 1.81)	98 (9.8)	1.01 (0.74 to 1.39)	
Maternal- and family-related factors						
Birth order						
1st-3rd	1597 (86.9)	33 (1.8)	1.0	207 (11.3)	1.0	0.703
≥4th	1330 (89.9)	23 (1.6)	0.61 (0.29 to 1.28)	126 (8.5)	0.71 (0.57 to 0.88)	
Day care						
No	1490 (88.0)	32 (1.9)	1.0	172 (10.1)	1.0	0.731
<1 year old	383 (91.0)	4 (0.9)	0.66 (0.20 to 2.19)	34 (8.1)	0.81 (0.55 to 1.19)	
≥1 year old	979 (87.4)	18 (1.6)	1.04 (0.52 to 2.09)	123 (11.0)	1.08 (0.85 to 1.38)	
Mother smokes presently						
No	2488 (88.4)	44 (1.6)	1.0	283 (10.0)	1.0	0.648
Yes	413 (87.3)	12 (2.5)	1.10 (0.39 to 3.12)	48 (10.2)	1.46 (0.83 to 2.56)	
Mother smoked in pregnancy						
No	2555 (88.3)	44 (1.5)	1.0	295 (10.2)	1.0	0.195
Yes	333 (87.6)	11 (2.9)	2.18 (0.63 to 7.48)	36 (9.5)	0.94 (0.53 to 1.67)	
Maternal allergic diseases						
No	1842 (92.4)	29 (1.5)	1.0	122 (6.1)	1.0	0.055
Yes	1016 (81.6)	24 (1.9)	1.64 (0.78 to 3.42)	206 (16.5)	3.24 (2.42 to 4.32)	
Sedentarism						
Frequency of watching television						
Never or sometimes	809 (89.2)	17 (1.9)	1.0	81 (8.9)	1.0	0.421
1-3 h/day	1653 (88.3)	32 (1.7)	0.97 (0.56 to 1.65)	188 (10.0)	1.20 (0.85 to 1.68)	
>3 h/day	459 (86.5)	7 (1.3)	0.86 (0.32 to 2.30)	65 (12.2)	1.51 (1.06 to 2.16)	

Continued

Table 4 Continued

Risk factors	Healthy n = 2,927 n (%)	Children with wheeze		p Value*		
		Skin test reactivity n = 56 n (%)	OR (95% CI)		Non-skin test reactivity n = 334 n (%)	OR (95% CI)
Frequency of exercise						
Daily	2209 (89.0)	42 (1.7)	1.0	232 (9.3)	1.0	
3 times a week	349 (86.8)	7 (1.7)	0.94 (0.40 to 2.20)	46 (11.5)	1.23 (0.82 to 1.83)	0.562
Once a week or less	363 (85.8)	5 (1.2)	0.95 (0.36 to 2.48)	55 (13.0)	1.32 (0.81 to 2.14)	0.471
Geohelminth infections						
Intensity of <i>T trichiura</i> , median						
Negative	1301 (88.3)	36 (2.5)	1.0	136 (9.2)	1.0	
≤490 epg	803 (88.2)	14 (1.5)	0.49 (0.24 to 1.01)	93 (10.3)	1.00 (0.74 to 1.35)	0.072
>490 epg	746 (88.5)	5 (0.6)	0.24 (0.09 to 0.63)	92 (10.9)	1.00 (0.70 to 1.43)	0.010

Only the factors which had a significant effect ($p < 0.20$) in the univariate analysis for at least one of two outcomes are shown.

The OR and 95% CIs were calculated using a polytomous logistic regression model.

epg, eggs per gram.

*p Value for the test comparing the ORs for atopic and non-atopic wheeze.

The observation of associations between different risk factors and atopic and non-atopic asthma suggests that they may be distinct asthma phenotypes. Male sex was positively associated with atopic wheeze while heavy *T trichiura* infection was strongly inversely associated with atopic wheeze; the prevalence of non-atopic wheeze declined with age and it was positively associated with maternal allergic diseases and watching television (>3 h/day) but inversely associated with birth order. Asthma is a heterogeneous disease with different clinical phenotypes. Longitudinal studies have provided evidence for three wheeze phenotypes in childhood¹⁶: (1) transient wheeze that is associated with impairment of lung function in early life and lower respiratory tract illnesses and may resolve by 6 years of age; (2) non-atopic wheezing occurring in the first 3 years of life that is associated with lower respiratory tract illnesses, may persist beyond 6 years and is not associated with atopy; and (3) atopic wheezing that starts before 6 years, may persist into adulthood, is strongly associated with atopy and has a more severe clinical course.

The hygiene hypothesis has tried to explain temporal trends in allergy prevalence in industrialised countries in the context of improvements in hygiene and reduced exposure to childhood infectious diseases. Our data provide some support for this hypothesis: variables related to hygiene (eg, low educational level, low income, consumption of river water, birth order, breast feeding and *T trichiura* infection) were negatively associated with recent wheeze, but only birth order and *T trichiura* infections were statistically significant. Birth order was also inversely associated with symptoms of eczema and rhinitis in this population (data not shown). A systematic review of the association between allergic disease and sibling effect (birth order, number of siblings, number of older siblings and family size) showed inverse associations for sibling effect with asthma/wheezing in 21 of 31 studies, with hay fever in 17 of 17 studies, and with eczema in nine of 11 studies.¹⁷

Asthma symptoms were inversely associated with hookworm infection but positively associated with the presence of *A lumbricoides* infection in a meta-analysis of cross-sectional studies,¹⁸ and immunoglobulin E (IgE) sensitisation to *A lumbricoides* has been identified as a risk factor for wheeze in several studies.^{19, 20} There are very limited data on the association between intestinal helminth infections and atopic and non-atopic asthma. Pereira *et al*⁷ provided data to suggest that *A lumbricoides* was an important risk factor for non-atopic asthma in a deprived community in Southern Brazil with a low prevalence of infection. Several previous studies from different

geographic regions have shown inverse associations between allergen skin test reactivity and infections with the helminths *A lumbricoides*,^{21–23} *T trichiura*^{22–24} and *Schistosoma mansoni*.^{14, 25} In the present study *T trichiura* infections were inversely associated with both allergen skin test reactivity and atopic asthma, with evidence of a greater effect at higher parasite burdens. The apparent protective effect of *T trichiura* against atopic asthma may be mediated by reduced atopy. It is not clear how a purely enteric pathogen like *T trichiura* may have effects at distant tissues sites (ie, the skin and lung). Experimental infections of mice with *Heligmosomoides polygyrus*, an intestinal helminth that does not migrate through the lungs, are associated with a suppression of allergen-induced airway eosinophilia^{26, 27} and bronchial hyper-reactivity²⁶ induced by allergen sensitisation, an effect that appears to be mediated by CD4⁺CD25⁺ T cells.²⁷

Time spent watching television is an indicator of sedentarism. A recent report provided evidence that duration of TV viewing was associated with the development of asthma in later childhood.²⁸ Our study demonstrated that watching television for >3 h per day was a risk factor only for non-atopic asthma. Some cross-sectional studies have reported a positive association between low physical activity and asthma,^{29–31} and this may be related to complex effects of sedentarism on respiratory physiology.³²

The principal methodological limitation with our study was its cross-sectional design and the potential for information and recall bias using questionnaire data. We selected a convenience sample that was likely to be representative of Afro-Ecuadorian children of school age living in small rural communities in the study districts. Because the sample was not random we cannot exclude biases affecting generalisability of our findings to other study populations. Atopy and geohelminth prevalence and intensity were both objectively measured. Another limitation was the relatively small number of children with atopy, limiting the power to detect associations with potential risk factors. Risk factors that showed either positive (OR ≥1.3) or negative (OR ≤0.7) associations with atopic wheeze and might have shown statistical significance with a larger sample size and more precise estimate of effect were: (1) protective factors—lower maternal educational level, fourth or more in birth order, day care during the first year of life and low infection intensity with *T trichiura* (compared with no infection); and (2) risk factors—charcoal for cooking, household cat, maternal smoking during pregnancy and maternal history of allergic diseases.

In conclusion, the present study shows a predominance of non-atopic compared with atopic wheeze among schoolchildren

Asthma

living in a poor rural tropical region of Latin America. Further, there was evidence for different risk factors being associated with the two wheeze phenotypes that may suggest possible different causal mechanisms, and, therefore, has important implications for future preventive strategies.

Acknowledgements The Ecuadorian Elimination Programme for Onchocerciasis (Dr Eduardo Gomez, Loda, Raquel Lovato, Loda, Margarita Padilla, Loda Anabel Ponce, Loda Ing Sandra Barreno, Magdalena Cortez) and CECOMET (Dr Gregorio Montalvo and Loda Monica Marquez) are thanked for support in visiting communities and providing community censuses. The health promoters, school teachers, parents and children are thanked for their enthusiastic cooperation. The study forms part of the SCAALA (Social Changes, Asthma, and Allergies in Latin America) programme of research.

Funding Wellcome Trust, UK, HCPC Latin American Centres of Excellence Programme (ref 072405/Z/03/Z). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Competing interests None.

Ethics approval This study was conducted with the approval of the ethics committee of the Hospital Pedro Vicente Maldonado, Ecuador.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Masoif M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004;**59**:469–78.
- Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, et al. Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy* 2009;**64**:5–17.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;**62**:758–66.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;**54**:268–72.
- Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**:565–74.
- Penny ME, Murad S, Madrid SS, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax* 2001;**56**:607–12.
- Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, et al. Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J* 2007;**29**:1154–60.
- Kunukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, et al. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;**59**:563–8.
- Ronmark E, Jonsson E, Platts-Mills T, et al. Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children—report from the obstructive lung disease in Northern Sweden Study. *Allergy* 1999;**54**:926–35.
- Janson C, Kalm-Stephens P, Foucard T, et al. Risk factors associated with allergic and non-allergic asthma in adolescents. *Clin Respir J* 2007;**1**:16–22.
- Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Suarez-Varela MM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9–12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;**16**:471–7.
- Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, et al. Risk factors for asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of a cross-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study). *BMC Pulm Med* 2006;**6**:24.
- WHO. *Diagnostic techniques for intestinal parasitic infections (IPI) applicable to primary health care (PHC) services*. Geneva: WHO, 1985.
- van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, et al. Decreased atopy in children infected with schistosoma haematobium: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000;**356**:1723–7.
- Rona RJ, Vargas C, Vianna ED, et al. Impact of specific sensitization on asthma and rhinitis in young Brazilian and Chilean adults. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:1778–86.
- Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Pediatr Respir Rev* 2004;**5**:155–61.
- Kamaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002;**56**:209–17.
- Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:514–23.
- Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, et al. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:654–61.
- Takouchi H, Zaman K, Takahashi J, et al. High titre of anti-*Ascaris* immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-year-old rural Bangladeshi children. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:276–82.
- van den Biggelaar AH, Lopuhaa C, van Ree R, et al. The prevalence of parasite infestation and house dust mite sensitization in Gabonese schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;**126**:231–8.
- Cooper PJ, Chico ME, Bland M, et al. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:313–17.
- Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**:995–1000.
- Rodrigues LC, Newcombe PJ, Cunha SS, et al. Early infection with *Trichuris trichiura* and allergen skin test reactivity in later childhood. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:1769–77.
- Araujo MI, de Carvalho EM. Human schistosomiasis decreases immune responses to allergens and clinical manifestations of asthma. *Chem Immunol Allergy* 2006;**90**:29–44.
- Kitagaki K, Businga TR, Racla D, et al. Intestinal helminths protect in a murine model of asthma. *J Immunol* 2006;**177**:1628–35.
- Wilson MS, Taylor MD, Balic A, et al. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2005;**202**:1199–212.
- Sherriff A, Mehta A, Ness AR, et al. Association of duration of television viewing in early childhood with the subsequent development of asthma. *Thorax* 2009;**64**:321–5.
- Jones SE, Merkle SL, Fulton JE, et al. Relationship between asthma, overweight, and physical activity among U.S. high school students. *J Community Health* 2006;**31**:469–78.
- Tsai HJ, Tsai AC, Nriagu J, et al. Associations of BMI, TV-watching time, and physical activity on respiratory symptoms and asthma in 5th grade schoolchildren in Taipei, Taiwan. *J Asthma* 2007;**44**:397–401.
- Firinceli V, Keller A, Ehrenberger R, et al. Decreased physical activity among Head Start children with a history of wheezing: use of an accelerometer to measure activity. *Pediatr Pulmonol* 2005;**40**:57–63.
- Skloot G, Permutt S, Toggias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest* 1995;**96**:2393–403.

**ANEXO 2 – CUESTIONARIO DEL ESTUDIO TRANSVERSAL (SCAALA)
FACTORES DE RIESGO PARA ALERGIAS Y ASMA**

2. Fecha...../...../200
3. Apellidos/Nombres del Jefe de la casa.....
4. Número de casa por Censo de Oncocercosis.....
5. Apellidos y Nombres del entrevistador.....

A. Datos personales

6. Apellidos y Nombres (del niño).....
7. Edad.....años 8. Fecha de nacimiento...../...../..... No Sabe
9. Raza: Afro-ecuatoriana 1 Mestiza 2 Indígena 3
10. Localidad donde vive el niño..... 11. Provincia.....
12. Escuela..... No estudia
13. Paralelo:de EB No sabe 99
14. Sexo: F 2 M 1

B. Datos Socio-Económicos

19. La relación entre el niño y el JEFE de la casa es: Ausente 0
- Padre 1 Padraastro 2 Abuelo 3 Tío 4 Otro5.....19A.....
20. Ocupación del JEFE de la casa (especificar):
- | | | | | | | | | |
|------------|--------------------------|---|-------------|--------------------------|----|---------------------|--------------------------|-----------|
| Jornalero | <input type="checkbox"/> | 1 | Comerciante | <input type="checkbox"/> | 6 | Chofer | <input type="checkbox"/> | 11 |
| Agricultor | <input type="checkbox"/> | 2 | Profesor | <input type="checkbox"/> | 7 | Desempleado | <input type="checkbox"/> | 12 |
| Ganadero | <input type="checkbox"/> | 3 | Carpintero | <input type="checkbox"/> | 8 | No sabe | <input type="checkbox"/> | 99 |
| Motorista | <input type="checkbox"/> | 4 | Albañil | <input type="checkbox"/> | 9 | | | |
| Maderero | <input type="checkbox"/> | 5 | Mecánico | <input type="checkbox"/> | 10 | Otros (especifique) | <input type="checkbox"/> | 13 20A |
-

21. Instrucción del JEFE de la casa:

- | | | | | | |
|---------------------|--------------------------|---|-----------------------|--------------------------|----|
| primaria completa | <input type="checkbox"/> | 1 | primaria incompleta | <input type="checkbox"/> | 5 |
| secundaria completa | <input type="checkbox"/> | 2 | secundaria incompleta | <input type="checkbox"/> | 6 |
| superior completa | <input type="checkbox"/> | 3 | superior incompleta | <input type="checkbox"/> | 7 |
| analfabeto | <input type="checkbox"/> | 4 | No sabe | <input type="checkbox"/> | 99 |

22. Lugar de nacimiento del jefe de la casa:

.....(localidad/ ciudad/ provincia)

23. El jefe de la casa se crió en zona: urbana 1 rural 2 No sabe 99

24. ¿Actualmente el jefe de la casa vive en una zona (rural o urbana) distinta a la que se crió?

Si 1 No 0 No sabe 99

☛ **Si la respuesta a la pregunta 24 es SI, indique si el jefe de la casa ha migrado de:**

25. Zona rural a urbana Si 1 No 0 **26. Zona urbana a rural** Si 1 No 0

☛ **Si el jefe de la casa ha migrado especificar la ocupación que tuvo antes de migrar:**

27. (De zona rural a urbana) _____

28. (De zona urbana a rural) _____

29. La relación entre el niño y la SEÑORA de la casa es: Ausente 0

Madre 1 Madrastra 2 Abuela 3 Tía 4 Otro5.....29A.....

30. Ocupación de la SEÑORA de la casa (especificar):

- | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|---|-------------|--------------------------|---|-------------|--------------------------|----|
| Quehaceres domésticos | <input type="checkbox"/> | 1 | Profesora | <input type="checkbox"/> | 6 | Desempleada | <input type="checkbox"/> | 11 |
| Empleada doméstica | <input type="checkbox"/> | 2 | Comerciante | <input type="checkbox"/> | 7 | No sabe | <input type="checkbox"/> | 99 |
| Jornalera | <input type="checkbox"/> | 3 | Cocinera | <input type="checkbox"/> | 8 | | | |
| Agricultora | <input type="checkbox"/> | 4 | Partera | <input type="checkbox"/> | 9 | | | |

Lavandera 5 Costurera 10
 Otros (especifique) 12 30A

31. Instrucción de la SEÑORA de la casa:

primaria completa	<input type="checkbox"/> 1	primaria incompleta	<input type="checkbox"/> 5
secundaria completa	<input type="checkbox"/> 2	secundaria incompleta	<input type="checkbox"/> 6
superior completa	<input type="checkbox"/> 3	superior incompleta	<input type="checkbox"/> 7
analfabeta	<input type="checkbox"/> 4	No sabe	<input type="checkbox"/> 99

32. Lugar de nacimiento de la señora de la casa?

.....(localidad/ ciudad/ provincia)

33. La señora de la casa se crió en zona: urbana 1 rural 2 No sabe 99

34. ¿Actualmente si la señora de la casa vive en una zona (rural o urbana) distinta a la que se crió?

Si 1 No 0 No sabe 99

☛ Si la respuesta a la pregunta 34 es SI, indique si la señora de la casa ha migrado de:

35. Zona rural a urbana Si 1 No 0 **36. Zona urbana a rural** Si 1 No 0

☛ Si la señora de la casa ha migrado especificar la ocupación que tuvo antes de migrar:

37. (De zona rural a urbana) _____

38. (De zona urbana a rural) _____

39. ¿Cuánto es el ingreso mensual familiar? \$.....
 (suma total del dinero que aportan todas las personas que viven en la casa)

40. Vive en casa: propia 0 arrendada 1 prestada 2

41. ¿Qué tipo de construcción tienen las paredes de la casa en la que vive el niño?

Caña	<input type="checkbox"/> 3	Otro (especifique) 6	<input type="checkbox"/> 41A
Madera	<input type="checkbox"/> 1	Ladrillo/ bloque/ cemento	<input type="checkbox"/> 4
Mixta (madera/ caña)	<input type="checkbox"/> 2	Mixta (madera /cemento)	<input type="checkbox"/> 5

42. ¿Cuántos cuartos (no se incluye los baños) existen en la casa?

43. ¿Cuántos dormitorios existen en la casa?

44. ¿Cuántas personas viven/ duermen permanentemente en la casa?

45. Usted utiliza:

Letrina 1 Servicio higiénico 2 Campo 3 Otro (especifique)4 45A

46. ¿El baño lo comparte con otras familias? : Si 1 No 0

47. ¿Usted tiene Luz? Si 1 No 0

☛ ¿Qué artefactos eléctricos hay en la casa?

48. Refrigeradora Si 1 No 0 49. Televisión Si 1 No 0

50. Equipo de sonido Si 1 No 0 51. Radio Si 1 No 0

☛ ¿Qué material utiliza para cocinar?

52. Gas Si 1 No 0 53. Carbón Si 1 No 0

54. Leña Si 1 No 0 55. Otro (especifique) _____ ☛ ¿En

su casa tiene?

56. Carro Si 1 No 0

57. Canoa a motor Si 1 No 0

☛ ¿Cuáles son las fuentes principales de recolección de agua?

58. Potable Si 1 No 0 59. Entubada Si 1 No 0 60. Pozo Si 1 No 0

61. Río Si 1 No 0 62. Lluvia Si 1 No 0 63. Estero Si 1 No 0

64. Otras (especifique).....

65. ¿Uno de los padres /representantes/ familiares, se dedica a la agricultura o cría de animales domésticos para consumo de la casa?

Si 1 No 0

☛ Si la respuesta a la pregunta 65 fue SI indicar el lugar en que se lo hace:

66. En la casa donde vive el niño o sus alrededores Si 1 No 0

67. En una finca o terreno alejado de la casa en la que vive el niño Si 1 No 0

C. Datos Generales

68. ¿Cuántos hijos son en la familia?

69. ¿Cuántos hermanos mayores tiene el niño?

70. ¿Cuántos hermanos menores tiene el niño?

71. ¿Qué lugar ocupa el niño?
(llena el entrevistador, en relación a todos los hijos nacidos vivos de la madre)

72. ¿Cuántos niños (r. nacidos -15 años) viven permanentemente en la casa?

73. ¿Cuántos de los niños que viven en la casa permanentemente, son mayores que el niño?
.....

74. ¿Cuántos de los niños que viven permanentemente en la casa, son menores que el niño?
.....

75. ¿Qué lugar ocupa el niño en relación a los niños que viven permanentemente en la casa?
.....

76. ¿El niño recibió lactancia materna? Si 1 No 0 No sabe 99

77. Si la respuesta anterior fue SI, hasta qué edad lo hizo?

menos de 6 meses 1 mas de 24 meses 4
De los 6 a los 12 meses 2 No sabe 99

De los 13 a los 24 meses 3

78. ¿Trajo el niño o su representante el CARNET DE VACUNACIÓN?

Si 1 No 0

☛ Si la respuesta anterior fue SI, señale las dosis que se indica en el carnet:

Vacunas que ha recibido el niño	<i>Número de dosis de vacunas</i>			
	1	2	3	4
79. BCG:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
80. DTP:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. SARAMPION:	<input type="checkbox"/>			
82. POLIO:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

☛ Si la respuesta anterior fue NO, señale las vacunas (cualquier número de dosis) que indica la madre o su representante:

83. BCG: Si 1 No 0 No sabe 99

84. DTP: Si 1 No 0 No sabe 99

85. SARAMPION: Si 1 No 0 No sabe 99

86. POLIO: Si 1 No 0 No sabe 99

87. Tiene el niño la cicatriz de la vacuna BCG? Si 1 No 0

88. ¿Su niño fue a la guardería?: Si 1 No 0 No sabe 99

89. A qué edad fue su niño a la guardería por primera vez.....meses

90. Si la respuesta anterior fue SI, por cuánto tiempo?.....meses No sabe

☛ Vamos a hablar sobre la frecuencia con que el niño come o bebe los siguientes productos:

Productos	Nunca 0	A veces 1	1 vez al mes 2	1-4 veces por semana 3	mas de 4 veces por semana (diario) 4
91. CARNES (res, cerdo, pollo)					
92. PESCADO					
93. CAMARONES					
94. FRUTAS					
95. ENSALADAS					
96. ARROZ					
97. PLATANO					
98. YUCA					
99. PAN					
100. MANI					
101. PAPAS					
102. HUEVOS					
103. LECHE					
104. COLAS					
105. HAMBURGUESAS					

106. ¿El niño consume leche cruda / ordeñada por lo menos 1 vez a la semana?

Si 1 No 0

107. ¿Durante el día cuántas horas mira la televisión el niño?

Nunca 0 A veces 1 1-3 h 2 4-5 h 3 más de 5 h 4

108. ¿Con que frecuencia el niño hace ejercicios para que le falte el aire o la respiración?

a diario 1 cada 15 días 4
3 veces por semana 2 1 vez al mes 5
1 vez a la semana 3

¿Alguno de estos animales pasa dentro de la casa en la que vive el niño?

(anotar si el animal pasa durante el día y/o la noche dentro de la casa en la que vive el niño)

109 Perro Si 1 No 0

110. Gato: Si 1 No 0

☛ ¿Alguno de estos animales pasa alrededor de la casa en la que vive el niño?

(anotar si los animales están la mayor parte del tiempo en el patio o jardín, así estos animales ingresen a la casa en forma esporádica).

- | | | | | |
|---------------|----|----------------------------|----|----------------------------|
| 111. Perro | Si | <input type="checkbox"/> 1 | No | <input type="checkbox"/> 0 |
| 112. Gato: | Si | <input type="checkbox"/> 1 | No | <input type="checkbox"/> 0 |
| 113. Cerdos | Si | <input type="checkbox"/> 1 | No | <input type="checkbox"/> 0 |
| 114. Gallinas | Si | <input type="checkbox"/> 1 | No | <input type="checkbox"/> 0 |
| 115. Otro | Si | <input type="checkbox"/> 1 | No | <input type="checkbox"/> 0 |

116. ¿El niño tiene contacto con animales en fincas por lo menos una vez por semana?

Si 1 No 0

☛ ¿Alguna vez en la vida del niño, alguno de estos animales pasó /vivió dentro de la casa?

117. Perro Si 1 No 0

118. Gato Si 1 No 0

☛ ¿La madre del niño ha presentado?

119. Asma Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de ASMA o tuvo ataques de silbido al pecho 3 o más veces y por un lapso de 3 días)

120. Rinitis Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de rinitis alérgica, o tuvo estornudos, moqueo, picazón de la nariz o lagrimeo/ picazón de los ojos, sin estar con gripe, más de una vez)

121. Eczema Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de eczema o tuvo granos o ronchas que piquen, localizados en cuello, parte anterior del codo, posterior de la rodilla, tobillos y /o nalgas que aparecen y desaparecen y que duren por lo menos 6 meses)

☛ ¿El padre del niño ha presentado?

122. Asma Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de ASMA o tuvo ataques de silbido al pecho 3 o más veces y por un lapso de 3 días)

123. Rinitis Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de rinitis alérgica, o tuvo estornudos, moqueo, picazón de la nariz o lagrimeo/picazón de los ojos, sin estar con gripe, más de una vez)

124. Eczema Si 1 No 0 No sabe 99

(algún médico le diagnosticó de eczema o tuvo granos o ronchas que piquen, localizados en cuello, parte anterior del codo, posterior de la rodilla, tobillos y/o nalgas que aparecen y desaparecen y que duren por lo menos 6 meses)

☛ **¿Fuma o fumaba la madre del niño?**

125. En la actualidad Si 1 No 0 No sabe 99

126. Durante el embarazo Si 1 No 0 No sabe 99

127. En el primer año de vida del niño Si 1 No 0 No sabe 99

128. ¿Actualmente fuma alguien en la casa? Si 1 No

D. Migración

129. ¿Su niño ha vivido en este lugar toda su vida? Si 1 No 0

☛ **Si la respuesta anterior fue NO conteste la siguiente.**

(Para contestar esta pregunta el niño tiene que haber pasado en el lugar 3 o más meses de su vida)

De los 2 a los 5 años	132.	178.	179. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SITIOS	TIEMPO	Rural	Urbano
De los 2 a los 5 años	(Localidad/ciudad/provincia)	18(meses)	181. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Primer año de vida	130.	174.	175. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mayor que 5 años	134.	182.	183. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Primer año de vida	131.	176.	177. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mayor que 5 años	135.	184.	185. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

136. ¿Usted tiene familiares viviendo en Guayaquil? Si 1 No 0

137. Si la respuesta anterior fue SI, sabe la dirección (localidad/ barrio)?

Relación Familiar	Dirección (localidad/ barrio)
186.	187.
188.	189.
190.	191.
192.	193.
194.	195.

138. ¿El niño tiene familiares viviendo en la ciudad de Esmeraldas?

Si 1 No 0

139. Si la respuesta es SI, sabe la dirección (localidad/ barrio)?

Relación Familiar	Dirección (localidad/ barrio)
196.	197.
198.	199.
200.	201.
202.	203.
204.	205.
206.	207.

E. Tratamiento antiparasitario

140. ¿Cuándo fue la última vez que el niño tomó purgante?meses

141. ¿Sabe el nombre del medicamento? _____

F. Silbido

142. ¿Alguna vez en la vida, el niño tuvo silbido al pecho, (en cualquier época del pasado)?

Si 1 No 0 No sabe 99

143. ¿El niño ha tenido silbido al pecho en los últimos 12 meses (último año)?

Si 1 No 0 No sabe 99

144. ¿Cuántos ataques o crisis de silbido al pecho, ha tenido el niño en estos últimos 12 meses (último año)?

Ninguno 0 1 a 3 1 4 a 12 2 más de 12 3

145. ¿En estos últimos 12 meses (último año) cuántas veces el niño se ha despertado en la noche debido al silbido al pecho?

Nunca ha despertado con silbido 0

Menos de una noche por semana 1

Una o más noches por semana 2

146. ¿En estos últimos 12 meses (último año) ha sido el silbido al pecho tan severo (o tan fuerte) como para no dejarlo hablar más de una o dos palabras entre cada respiración?

Si 1 No 0 No sabe 99

147. ¿En estos últimos 12 meses (último año), el niño ha tenido silbido al pecho durante o después de hacer ejercicio (correr, trabajar, etc.)?

Si 1 No 0 No sabe 99

148. ¿Alguna vez en la vida el niño fue diagnosticado de asma o bronquitis por un médico?

Si 1 No 0 No sabe 99

149. ¿En estos últimos 12 meses (último año), el niño, ha tenido tos seca en la noche? (aparte de la asociada con resfríos, gripes, o a infecciones respiratorias)

Si 1 No 0 No sabe 99

G. Rinitis

150. ¿Alguna vez en su vida, el niño, ha tenido problemas de estornudo, goteo de la nariz (moqueo), o que se le tape la nariz? (cuando no tenía resfrío común ni gripe)

Si 1 No 0 No sabe 99

151. ¿En los últimos 12 meses, el niño, tuvo problemas de estornudo, goteo de la nariz (moqueo), o que se le tape la nariz? (cuando no tenía resfrío común ni gripe)

Si 1 No 0 No sabe 99

152. ¿En los últimos 12 meses, el niño, junto con el problema de la nariz ¿le picaban y lloraban los ojos?

Si 1 No 0 No sabe 99

153. ¿En los últimos 12 meses (último año) en que cantidad interfirieron estos problemas nasales con las actividades diarias del niño?

En nada 0 Un poco 1 Moderadamente 2 Mucho 3

154. ¿Alguna vez en la vida el niño fue diagnosticado por un médico de rinitis alérgica?

Si 1 No 0 No sabe 99

H. Eczema

155. ¿El niño ha tenido alguna vez en la vida granos o ronchas acompañados de picazón, que aparezcan y desaparezcan durante por lo menos 6 meses?

Si 1 No 0 No sabe 99

156. ¿El niño ha atendido éstas ronchas o granos con picazón en algún momento de estos últimos 12 meses ?

Si 1 No 0 No sabe 99

☛ ¿Los granos o ronchas con picazón le han salido en alguno de los siguientes

lugares?

- | | SI | NO |
|--|----------------------------|----------------------------|
| 157. Alrededor de los ojos..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 158. Alrededor o parte frontal del cuello..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 159. En las orejas..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 160. Parte frontal de los codos..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 161. Detrás de las rodillas..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 162. Parte frontal de los tobillos..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 163. Nalgas..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

164. ¿A qué edad aparecieron los granos o ronchas por primera vez en el niño?

165. ¿Ha estado completamente sano de este problema de la piel (granos o ronchas con picazón) en algún momento en los últimos 12 meses (último año)?

Si 1 No 0

166. ¿Cuántas veces en los últimos 12 meses (último año) (en promedio) se ha mantenido despierto el niño durante la noche debido a la picazón con granos o ronchas?

Ninguna vez en los últimos 12 meses 0

Menos de una noche por semana 1

Una o más noches por semana 2

167. ¿Alguna vez un médico le ha diagnosticado al niño de eczema o dermatitis atópica?

Si 1 No 0 No sabe 99

I. Fuente de información:

168. Niño Si 1 No 0 169. Hermana(o) Si 1 No 0
 170. Madre Si 1 No 0 171. Tía(o) Si 1 No 0
 172. Padre Si 1 No 0 173. Representante Si 1 No 0

☛ **El niño(a) a quien corresponde éste cuestionario, qué relación de parentesco tiene con los niños que viven en la casa (corresponde al número que se ingresa en la pregunta 72):**

No. de Cuestionario	Apellido y Nombre	Parentesco
208.	209.	210.
211.	212.	213.
214.	215.	216.
217.	218.	219.
220.	221.	222.
223.	224.	225.
226.	227.	228.
229.	230.	231.
232.	233.	234.
235.	236.	237.
238.	239.	240.
241.	242.	243.

244. ¿Cuál es el número de la casa del censo?

245. Lugar de nacimiento del niño:

..... (localidad / ciudad/ provincia)

ANEXO 3 – CUESTIONARIO PARA SCREENING DE CASOS Y CONTROLES

CASO 1 CONTROL 2

CUESTIONARIO PARA SCREENING DE CASOS Y CONTROLES

2. Fecha...../...../200

3. Apellidos y Nombres (del niño/a).....

4. Edad.....años

5. Escuela..... No estudia

6. Sexo: M 1 F 2

7. Apellido y Nombre del entrevistador.....

SILBIDO

8. ¿Alguna vez en la vida, el niño(a) tuvo silbido al pecho, (en cualquier época del pasado)?

Si 1 No 0 No Sabe 99

9. ¿El niño(a) ha tenido silbido al pecho en los últimos 12 meses (último año)?

Si 1 No 0 No Sabe 99

10. ¿Alguna vez en la vida el niño(a) fue diagnosticado de ASMA por un médico?

Si 1 No 0 No Sabe 99

CRITERIO DE ELEGIBILIDAD PARA CASO:

SE MARCO COMO CASO (1) Si 1

PREGUNTA 8 Y 9 SE HAN CONTESTADO COMO SI Si 1

CRITERIO DE ELEGIBILIDAD PARA CONTROLES:

SE MARCO COMO CONTROL (2) Si 1

PREGUNTA 8, 9 Y 10 SE HAN CONTESTADO COMO NO Si 1

ANEXO 4- CUESTIONARIO DEL ESTUDIO CASO-CONTROL (SCAALA)

CUESTIONARIO CASO - CONTROL

FACTORES DE RIESGO PARA ASMA

2. Fecha...../...../200

3. Apellidos/Nombres del Jefe de la casa.....

4. Número de casa por Censo de Oncocercosis.....

5. Apellido y Nombre del entrevistador(a).....

A. DATOS PERSONALES

6. Apellidos y Nombres (del niño/a).....

7. Edad.....años

8. Fecha de nacimiento...../...../.....

9. Raza: Afro-ecuatoriana 1 Mestiza 2 Indígena 3

10. Localidad donde vive el niño..... 11. Provincia: Esmeraldas

12. Escuela..... No estudia

13. Paralelo:de EB No sabe 99

14. Sexo: M 1 F 2

B. DATOS DE MIGRACION FAMILIAR

15. Lugar de nacimiento del jefe de la casa:

.....(localidad/ cantón/ provincia)

16. El jefe de la casa nació en zona: urbana 1 rural 2 No Sabe 99

17. Lugar de nacimiento de la señora de la casa:

.....(localidad/ cantón/ provincia)

18. La señora de la casa nació en zona: urbana 1 rural 2 No Sabe 99

19. Lugar de nacimiento del niño(a):

.....(localidad / cantón / provincia)

20. El niño(a) nació en zona: urbana 1 rural 2 No Sabe 99

21. ¿Actualmente fuma alguien en la casa? Si 1 No 0 No Sabe 99

Si la respuesta a la pregunta 21 fue SI, responder el siguiente cuadro:

Quién (relación con el niño/a)	Número de unidades por día
22.	23.
24.	25.
26.	27.
28.	29.

C. DIETA

☛ **Vamos a hablar sobre la frecuencia con que el niño come o bebe los siguientes productos:**

Productos	Nunca 0	A veces 1	1 vez al mes 2	1-4 veces por semana 3	más de 4 veces por semana (diario) 4
30. CARNES (res, cerdo, pollo)					
31. PESCADO					
32. CAMARONES					
33. FRUTAS					
34. ENSALADAS					
35. ARROZ					
36. PLATANO					
37. YUCA					
38. PAN					
39. MANI					
40. PAPAS					
41. HUEVOS					
42. LECHE					
43. COLAS					
44. HAMBURGUESAS					

D. DATOS SOCIOECONOMICOS:

45. ¿Cuántas personas trabajan en la casa?

46. ¿Cuál es el aporte mensual total (dinero) de las personas que trabaja en la casa?

USD.....

47. ¿Algún miembro familiar (que viva en la misma casa del niño/a) recibe alguna contribución de alguna fuente económica?

Si 1 No 0 No Sabe 99

Si la respuesta a la pregunta 47 fue SI, responder el siguiente cuadro:

Fuente económica	Si	No	No sabe	cantidad
48. Familiares	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 99	49. \$.....
50. Bono Solidario	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 99	51. \$.....
52. Otros	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 99	53. \$.....

54. Si la pregunta 52 fue **Otros**, especifique

55. ¿El niño(a) recibe algún beneficio por parte de alguna Organización no gubernamental o del gobierno?

Si 1 No 0 No Sabe 99

Si la respuesta a la pregunta 55 fue **SI**, especifique cual organización y qué tipo de beneficio recibe: (Si la persona entrevistada no sabe, anotar no sabe)

Nombre de la institución	Área de intervención (salud, educación, vestimenta, alimentación, etc.)	Tipo de Beneficio (dinero, útiles escolares, ropa, víveres, medicinas, juguetes, etc.)
56.	57.	58.
59.	60.	61.

62.	63.	64.
65.	66.	67.

E. TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

68. ¿Su niño(a) ha tomado purgante en los últimos 12 meses (último año)?

Si 1 No 0 No Sabe 99

69. ¿Cuándo fue la última vez que el niño(a) tomó purgante?meses No Sabe 99

70. ¿Sabe el nombre del medicamento?

Si 1 No 0 No Sabe 99

71. Si la respuesta a la pregunta 70 fue Si especifique:.....

F. SILBIDO

72. ¿Alguna vez en la vida, el niño(a) tuvo silbido al pecho, (en cualquier época del pasado)?

Si 1 No 0 No Sabe 99

Si la respuesta a la pregunta 72 es NO, pasar a la pregunta 78

73. ¿El niño(a) ha tenido silbido al pecho en los últimos 12 meses (último año)?

Si 1 No 0 No Sabe 99

74. ¿Cuántos ataques o crisis de silbido al pecho, ha tenido el niño(a) en estos últimos 12 meses (último año)?

Ninguno 0 1 a 3 1 4 a 12 2 más de 12 3

75. ¿En estos últimos 12 meses (último año) cuántas veces el niño(a) se ha despertado en la noche debido al silbido al pecho?

Nunca ha despertado con silbido 0

Menos de una noche por semana 1

Una o más noches por semana 2

76. ¿En estos últimos 12 meses (último año) ha sido el silbido al pecho tan severo (o tan fuerte) como para no dejarlo hablar más de una o dos palabras entre cada respiración?

Si 1 No 0 No Sabe 99

77. ¿En estos últimos 12 meses (último año), el niño(a) ha tenido silbido al pecho durante o después de hacer ejercicio (correr, trabajar, etc.)?

Si 1 No 0 No Sabe 99

78. ¿Alguna vez en la vida el niño(a) fue diagnosticado de ASMA por un médico?

Si 1 No 0 No Sabe 99

79. ¿El niño(a) ha tenido ahogo en los últimos 12 meses (último año)?

Si 1 No 0 No Sabe 99

80. ¿Alguna vez en la vida el niño(a) fue diagnosticado de bronquitis por un médico?

Si 1 No 0 No Sabe 99

81. ¿En estos últimos 12 meses (último año), el niño(a) ha tenido tos seca en la noche? (aparte de la asociada con resfríos, gripes, o a infecciones respiratorias?)

Si 1 No 0 No Sabe 99

Si el niño es un CASO sigue, si el niño es un CONTROL saltarse directamente a la pregunta 171

En los últimos 12 meses ha empeorado el silbido con las siguientes causas:

82. Cambios en el tiempo	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
83. Polen	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
84. Problemas nerviosos	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99

85. Humo (leña, carbón, etc)	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
86. Polvo en la casa	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
87. Animales domésticos	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
88. Resfriados/gripe	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
89. Humo de cigarrillo	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
90. Comidas o bebidas	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
91. Si la respuesta a la pregunta 90 fue Si, indique cual:			
92. Jabones, sprays o detergentes	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
93. Otros	Si <input type="checkbox"/> 1	No <input type="checkbox"/> 0	No Sabe <input type="checkbox"/> 99
94. Si la respuesta a la pregunta 93 fue Si, indique cual:			

G. TRATAMIENTO PARA ASMA

95. ¿En los últimos 12 meses (último año) ha consultado con alguna persona que conoce de salud, por el silbido o asma del niño(a)?

Si 1 No 0 No Sabe 99

Si la respuesta a la pregunta 95 fue NO, saltarse directamente a la pregunta 171

Si la respuesta a la pregunta 95 fue SI, indique con quien.

96. Médico Si 1 No 0 No Sabe 99

97. Enfermera/o Si 1 No 0 No Sabe 99

98. Auxiliar de enfermería Si 1 No 0 No Sabe 99

99. Promotor de salud Si 1 No 0 No Sabe 99

100. Curandero (shaman, miruco, brujo/a) Si 1 No 0 No Sabe 99

101. ¿En los últimos 12 meses el niño(a) recibió o tomó pastillas o jarabes para el silbido o asma?

Si 1 No 0 No Sabe 99

• si la respuesta a la pregunta 101 fue **NO** pase directamente a la pregunta 149, Si la respuesta fue **SI** especificar que tipo de tratamiento recibió:

Nombre del Medicamento de Farmacia	Solo cuando tenía silbido	Regularmente (Todos los días por lo menos 2 meses en el año)	Otros (frecuencia de toma del medicamento) (Especifique porqué)
102.	103. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	104. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	105. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99 106.....
107.	108. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	109. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	110. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99 111.....
112.	113. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	114. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	115. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99 116.....
117.	118. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	119. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	120. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99 121.....

Nombre del Medicamento Casero	Solo cuando tenía silbido	Regularmente (Todos los días, por lo menos 2 meses en el año)	Otros (Especifique porqué)
122.	123. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	124. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	125. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99 126.....
127.	128. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	129. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	130. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99 131.....
132.	133. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	134. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	135. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99 136.....
137.	138. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	139. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99	140. Si <input type="checkbox"/> 1 No <input type="checkbox"/> 0 No Sabe <input type="checkbox"/> 99 141.....

☛ **¿De dónde obtiene los medicamentos?**

142. Farmacia Si 1 No 0 No Sabe 99

143. Botiquín en la comunidad Si 1 No 0 No Sabe 99

144. Por visita médica Si 1 No 0 No Sabe 99

145. Curandero Si 1 No 0 No Sabe 99

146. Otros Si 1 No 0 No Sabe 99

147. Si la respuesta a la pregunta 146 fue **Si**, especifique.....

148. ¿Cómo obtiene los medicamentos?

- Personalmente 1
- Por encomienda 2
- Ambos 3

149. ¿En los últimos 12 meses (último año) el niño(a) fue a una casa de salud debido al silbido o a una crisis asmática?

Si 1 No 0 No Sabe 99

Si la respuesta a la pregunta 149 fue SI sigue, si la respuesta fue NO pase directamente a la pregunta 171

☛ En la casa de salud el niño(a) fue atendido por:

150. Consulta externa Si 1 No 0 No Sabe 99

151. Hospitalización Si 1 No 0 No Sabe 99

☛ ¿Qué medio de transporte utiliza normalmente para llegar a una casa de salud?

- 152. Canoa Si 1 No 0
- 153. Carro Si 1 No 0
- 154. Motocicleta Si 1 No 0
- 155. Caballo/Mula/Burros Si 1 No 0
- 156. Otros Si 1 No 0

157. Si la respuesta a la pregunta 156 fue SI, especifique.....

158. ¿Cuánto tiempo de viaje se hace desde su comunidad hasta la casa de salud (minutos)?

159. ¿Cuánto gasta en el pasaje (ida y vuelta) USD -----

160. ¿La persona que acompañó al niño(a) tuvo algún gasto adicional (comida, etc.)? (Si la respuesta es afirmativa especificar qué tipo de gastos y la cantidad)

-----; 160A. USD-----

--

Si la respuesta a la pregunta 151 (Hospitalización) fue SI sigue, si la respuesta fue NO pase directamente a la pregunta 171

161. ¿En los últimos 12 meses el niño(a) fue hospitalizado alguna vez por causa del silbido o una crisis de asma?

Si 1 No 0 No Sabe 99

162. ¿En los últimos 12 meses (último año) cuántas veces el niño(a) fue hospitalizado por una crisis de silbido o asma?

Nunca ha sido hospitalizado 0

1 vez ha sido hospitalizado 1

Más de 1 vez ha sido hospitalizado 2

☛ **¿Qué tipo de tratamiento recibió el niño(a)?**

163. Ventilación mecánica Si 1 No 0 No Sabe 99

164. Nebulizaciones Si 1 No 0 No Sabe 99

165. Medicación intravenosa Si 1 No 0 No Sabe 99

166. Si la respuesta a la pregunta 165 fue Si especifique.....

167. Broncodilatadores inhalatorios Si 1 No 0 No Sabe 99

168. Si la respuesta a la pregunta 167 fue Si especifique.....

169. Broncodilatadores orales Si 1 No 0 No Sabe 99

170. Si la respuesta a la pregunta 169 fue Si especifique.....

H. FUENTE DE INFORMACION:

171. Niño(a) Si 1 No 0

173. Hermana (o) Si 1 No 0

175. Madre Si 1 No 0

172. Tía (o) Si 1 No 0

174. Padre Si 1 No 0

176. Representante Si 1 No 0

ANEXO 5- CONSENTIMIENTO LIBRE Y ESCLARECIDO (SCAALA-ECUADOR)

CONSENTIMIENTO

PROYECTO SOBRE: "FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON CAMBIOS EN ATOPIA Y ASMA ENTRE NIÑOS QUE VIVEN EN AREAS URBANAS Y RURALES DEL ECUADOR

Se invita a su niño[a] a participar en un proyecto de investigación que esta bajo la responsabilidad del Laboratorio de Investigaciones Clínicas HCJB-Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis-Ecuador (PNEO-E). Es muy importante que usted lea y entienda los principios básicos generales a aplicarse en todos los que participen en el estudio: (a) la participación en este estudio es completamente voluntaria; (b) tal vez no haya beneficios personales en su participación en el estudio, pero el conocimiento adquirido beneficiará a otras personas; (c) si usted desea, podrá retirarse en cualquier momento del estudio, no se presentarán acciones penales ni perderá los beneficios que le fueron concedidos Si usted tiene inconvenientes o creencias personales, religiosas o éticas que limiten algún tipo de intervención médica (por ejemplo transfusiones sanguíneas) que su niño podrían recibir, usted deberá discutirlo ampliamente con su médico (o con un miembro autorizado del equipo de investigación) antes de ingresar al estudio. Usted podrá solicitar el discutir y preguntar y solicitar explicación con respecto al estudio a cualquier miembro que forme parte del grupo de investigación.

La razón por la cual su niño fue invitado a participar en este estudio es por que vive en una zona en donde existen las condiciones y los factores para que se presenten enfermedades alérgicas, e igualmente infecciones parasitarias. El proyecto incluye: (1) se llenará un cuestionario (usted y/o su niño) sobre diferentes factores personales y familiares que nos indiquen factores de riesgo para que se presenten problemas alérgicos y parasitarios; (2) se realizarán exámenes de laboratorio como: recolección de heces para la observación de parásitos intestinales; se tomará una muestra de sangre de 5cc (que es igual a 1 cucharilla), que se utilizará para determinar la respuesta básica de su sistema inmune y también para conocer la sustancia que le causa alergia (parte de ésta sangre deberá ser congelada y guardada para análisis futuros que pueden incluir análisis genéticos o lo que sea indicado por los resultados de este estudio u otros estudios similares); (3) se realizará una prueba dérmica para observar problemas de alergia a sustancias presentes en el medio ambiente que lo rodea y que son las que podrían estar causándole problemas; (4)

su niño será medido y pesado para conocer su estado nutricional; (5) se le realizará una prueba de ejercicio que servirá para evaluar el funcionamiento pulmonar,

Todos los niños que necesiten recibirán tratamiento antiparasitario, 400 mg de Zentel o Albendazol que son efectivos contra parásitos intestinales, al igual que tratamiento para anemia.

RIESGOS

Los riesgos asociados al estudio son mínimos. Durante la extracción de la sangre hay la posibilidad de malestar en el sitio de la introducción de la aguja, ocasionalmente puede ocurrir hematomas y raramente puede ocurrir desmayos.

La prueba dérmica para alergia es muy segura y ha sido utilizada en muchos estudios grandes alrededor del mundo (éste examen consiste en el raspado o pinchazo en la piel con diferentes sustancia, para luego observar si ha nivel local se desarrolla una área roja o de inflamación o hinchazón; para ésta prueba se utilizará un aparato que raspa levemente la piel del antebrazo, y en 15 minutos la reacción será leída y medida); ésta prueba puede causar molestia local en el sitio del raspado, y picazón o hinchazón de la parte raspada.

El albendazol, tomado por vía oral, es aceptado y se indica para la terapia de parásitos intestinales, los efectos colaterales del albendazol como tratamiento a estas dosis es muy raro pero ocasionalmente puede ocurrir: dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, mareo y dolor de cabeza. La prueba de ejercicio es muy segura y no posee riesgo alguno.

Cada una de las etapas del proyecto será vigilada por el medico responsable del proyecto.

BENEFICIOS

A cada individuo que participe en el proyecto se le realizará exámenes de laboratorio (sangre y heces) y de ser necesario recibirá tratamiento para los parásitos intestinales y anemia. También se realizará una evaluación para enfermedades alérgicas, que incluirá la identificación de sustancias a las que tendría alergia y que podrían ser evitadas. Las enfermedades alérgicas requieren de un tratamiento con una adecuada identificación de las sustancias alergénicas. De ser necesario el niño podría ser referido a un centro de salud local para su manejo y seguimiento a largo plazo. De igual manera será evaluada su función pulmonar a través de una prueba de ejercicio.

Todos los exámenes y evaluaciones son completamente gratuitos. Resultados de todas las pruebas serán entregados a cada uno de los padres o representantes para que puedan ser evaluadas por profesionales de salud si ellos lo soliciten.

1.- **Confidencial.** Su privacidad y los datos de su historia clínica son estrictamente confidenciales. Sin embargo, el grupo de investigadores y personal de salud que está involucrado en su cuidado tendrán acceso a la historia clínica de su niño. Cuando los resultados del estudio estén listos podrán ser publicados únicamente en revistas científicas o presentados en reuniones científicas, en éstos no se incluyen su nombre ni ningún otro dato relacionado con su identidad, estos serán mantenidos en absoluta reserva.

2.- **Política a seguirse con respecto a los daños y perjuicios relacionados con la investigación.** Ninguno de los organismos responsables del proyecto Laboratorio de Investigaciones Clínicas HCJB– Programa Nacional de Eliminación de la Oncocercosis-Ecuador, proveerá, por largo tiempo, cuidado médico o compensación financiera por daños resultantes de su participación en el estudio.

3.- **Pago.** No se dará compensación financiera por la participación en el estudio.

4.- **Problemas o Preguntas.** Si hubiera algún problema o pregunta que surgiera con respecto al estudio, usted puede contactarse con los médicos del estudio Dra. Maritza Vaca o Dr. Philip Cooper en el Departamento de Investigaciones Clínicas HCJB-PNEO-E al teléfono (02) 2262-142 Ext. 3612

COMPLETE LO SIGUIENTE:
Consentimiento en menores de edad.

Apellidos y Nombres del niño: _____

Yo he leído o me ha sido leído bien las explicaciones acerca del estudio, al igual que tengo la oportunidad de discutir y hacer preguntas sobre el proyecto. Con estas palabras doy mi consentimiento o mi permiso para que mi hijo o representado tome parte en este estudio.

Firma del padre (s) o representante y fecha
(Si es representante por favor explicar la relación con el paciente-----)

Firma del Presidente de Padres de Familia de la escuela, fecha

Firma del investigador, fecha

Firma del testigo (Sr.(a) profesor de la escuela), fecha.

ASENTIMIENTO DEL MENOR

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación sobre las causas de alergia. Usted tiene todo el derecho de escoger el NO participar ya que es un estudio voluntario y se puede retirar el momento que usted lo decida. Para el proyecto vamos a pedir que nos entregue una muestra de heces para ver si tiene parásitos; vamos a tomar una muestra pequeña (como una cucharita pequeña) de sangre para estudiar; vamos a pedir a sus padres o representantes preguntas sobre usted y la familia que pueden relacionarse con alergia y vamos a realizarle una prueba de ejercicio que es para ver el funcionamiento de sus pulmones.

Si usted está dispuesto a participar en éste estudio firme en la línea correspondiente,

Yo..... estoy de acuerdo en participar en el estudio

Fecha:.....

APÉNDICE

Tabla 5. Análisis univariado para la asociación entre los factores de riesgo y reactividad cutánea para alérgenos.

Factor de riesgo	Total n=3.821	Reactividad		p
		Cutánea n=477	Univariado OR (IC 95%)	
Ingreso familiar				
> 150 dólares	697	86 (12,3%)	1,0	
≤ 150 dólares	3.071	388 (12,6%)	0,86 (0,65-1,12)	0,258
Escolaridad materna				
Secundaria completa o mas	302	39 (12,9%)	1,0	
Primaria completa o secundaria incompleta	1.279	156 (12,2%)	0,95 (0,65-1,40)	
Analfabeta o primaria incompleta	2.142	272 (12,7%)	0,90 (0,61-1,31)	0,783
Construcción de la casa				
Cana	388	60 (15,5%)	1,0	
Mixta (madera/cana)	246	35 (14,2%)	0,86 (0,53-1,38)	
Madera	1.943	233 (12,0%)	0,88 (0,63-1,23)	
Mixta (madera/cemento)	665	91 (13,7%)	0,97 (0,66-1,42)	
Ladrillo/bloque/cemento	564	58 (10,3%)	0,83 (0,54-1,26)	0,848
Aparatos eléctricos en la casa				
Ninguno	676	92 (13,6%)	1,0	
1-2	2.098	256 (12,2%)	1,01 (0,77-1,33)	
3-4	1.046	129 (12,3%)	1,14 (0,83-1,57)	0,575
Electricidad				
No	908	150 (16,5%)	1,0	
Si	2.912	327 (11,2%)	0,83 (0,58-1,20)	0,324
Carbón para cocinar				
No	3.499	423 (12,1%)	1,0	
Si	315	54 (17,1%)	1,12 (0,79-1,60)	0,515
Madera para cocinar				
No	2.896	339 (11,7%)	1,0	
Si	921	137 (14,9%)	1,12 (0,85-1,46)	0,415
Disposición de excrementos				
Baño o letrina	2.386	315 (13,2%)	1,0	
Campo abierto	1.433	162 (11,3%)	0,91 (0,73-1,14)	0,423
Hacinamiento (persona/cuarto)				
0.36-2.33	1.113	158 (14,2%)	1,0	
2.40-3.50	1.924	238 (12,4%)	0,87 (0,70-1,09)	
3.60-13	781	81 (10,4%)	0,77 (0,57-1,04)	0,217
Perro dentro de la casa actualmente				
No	1.891	237 (12,5%)	1,0	
Si	1.927	240 (12,4%)	1,04 (0,85-1,28)	0,670
Gato dentro de la casa actualmente				
No	2.510	329 (13,1%)	1,0	
Si	1.307	147 (11,2%)	0,97 (0,78-1,21)	0,775
Perro fuera de la casa actualmente				
No	969	131 (13,5%)	1,0	
Si	2.848	346 (12,1%)	0,99 (0,78-1,27)	0,957
Gato fuera de la casa actualmente				
No	1.709	232 (13,6%)	1,0	
Si	2.108	245 (11,6%)	0,93 (0,75-1,15)	0,490

Cerdo fuera de la casa actualmente				
No	1.931	253 (13,1%)	1,0	
Si	1.884	223 (11,8%)	0,90 (0,73-1,12)	0,351
Gallina fuera de la casa actualmente				
No	526	61 (11,6%)	1,0	
Si	3.292	416 (12,6%)	0,96 (0,71-1,31)	0,815
Perro dentro de la casa alguna vez en la vida				
No	1.231	145 (11,8%)	1,0	
Si	2.583	331 (12,8%)	1,10 (0,88-1,37)	0,391
Gato dentro de la casa alguna vez en la vida				
No	2.175	297 (13,7%)	1,0	
Si	1.640	179 (10,9%)	0,87 (0,71-1,07)	0,213
Enfermedades alérgicas de la madre				
No	2.284	278 (12,2%)	1,0	
Si	1.412	180 (12,7%)	1,04 (0,84-1,28)	0,729
Lactancia materna				
≥ 6 meses	3.375	423 (12,5%)	1,0	
< 6 meses o nunca	213	23 (10,8%)	0,89 (0,56-1,41)	0,624
Tabaquismo materno actual				
No	3.227	396 (12,3%)	1,0	
Si	550	78 (14,2%)	1,07 (0,82-1,41)	0,598
Tabaquismo materno en el primer año de vida del niño				
No	3.271	398 (12,2%)	1,0	
Si	491	74 (15,1%)	1,17 (0,88-1,55)	0,279
Otros fumadores en casa actualmente				
No	2.014	240 (11,9%)	1,0	
Si	1.791	236 (13,2%)	1,01 (0,83-1,24)	0,883
Cicatriz de BCG				
No	1.149	134 (11,7%)	1,0	
Si	2.654	339 (12,8%)	1,03 (0,82-1,28)	0,795
Frecuencia de ver televisión				
Nunca o a veces	1.056	151 (14,3%)	1,0	
1-3 horas/día	2.164	268 (12,4%)	1,02 (0,79-1,30)	
>3 horas/día	591	54 (9,1%)	0,77 (0,53-1,10)	0,211
Frecuencia de ejercicio				
Diariamente	2.846	343 (12,0%)	1,0	
3 veces a la semana	466	63 (13,5%)	1,10 (0,81-1,48)	
Una vez a la semana o menos	495	64 (12,9%)	1,05 (0,77-1,42)	0,815
Infección por uncinaria				
No	3.376	419 (12,4%)	1,0	
Si	342	50 (14,6%)	1,16 (0,82-1,64)	0,392
Tratamiento antihelmíntico reciente				
No	499	59 (11,8%)	1,0	
Si	2.974	371 (12,5%)	0,98 (0,72-1,35)	0,923

Los factores no incluidos en el análisis multivariado ($p \geq 0.20$) son presentados. ORs univariados e IC 95% fueron estimados usando modelos de regresión logística con efecto aleatorio.

Tabla 6. Análisis univariado para la asociación entre los factores de riesgo y silbido en los últimos 12 meses.

Factores de riesgo	Total n=3.858	Silbido n=406	Univariado OR (IC 95%)	p
Aparatos eléctricos en casa				
Ninguno	690	77 (11,2%)	1,0	
1-2	2.104	225 (10,7%)	0,93 (0,70-1,24)	
3-4	1.063	104 (9,8%)	0,82 (0,59-1,14)	0,470
Electricidad				
No	925	86 (9,3%)	1,0	
Si	2.932	320 (10,9%)	1,17 (0,87-1,57)	0,287
Carbón para cocinar				
No	3.522	375 (10,6%)	1,0	
Si	329	31 (9,4%)	0,87 (0,58-1,30)	0,496
Hacinamiento (persona/cuarto)				
0.36-2.33	1.131	126 (11,1%)	1,0	
2.40-3.50	1.931	186 (9,6%)	0,84 (0,66-1,08)	
3.60-13	793	94 (11,8%)	1,04 (0,77-1,39)	0,219
Perro dentro de la casa actualmente				
No	1.916	193 (10,1%)	1,0	
Si	1.939	212 (10,9%)	1,09 (0,89-1,35)	0,402
Gato dentro de la casa actualmente				
No	2.518	260 (10,3%)	1,0	
Si	2.518	145 (10,85)	1,02 (0,82-1,27)	0,866
Perro fuera de la casa actualmente				
No	950	88 (9,3%)	1,0	
Si	2.904	316 (10,9)	1,14 (0,88-1,49)	0,313
Gato fuera de la casa actualmente				
No	1.706	171 (10,0%)	1,0	
Si	2.148	233 (10,8%)	1,04 (0,83-1,30)	0,748
Cerdo fuera de la casa actualmente				
No	1.933	211 (10,9%)	1,0	
Si	1.919	194 (10,1%)	0,93 (0,75-1,16)	0,525
Contacto con animales en hacienda al menos 1 vez por semana^{*5}				
No	2.648	278 (10,5%)	1,0	
Si	1.205	127 (10,5%)	1,04 (0,83-1,31)	0,724
Perro dentro de la casa alguna vez en la vida				
No	1.233	127 (10,3%)	1,0	
Si	2.618	276 (10,5%)	1,03 (0,82-1,29)	0,791
Tabaquismo materno actualmente				
No	3.262	338 (10,4%)	1,0	
Si	564	65 (11,5%)	1,18 (0,88-1,57)	0,263
Tabaquismo materno en el				

embarazo				
No	3.355	455 (10,5%)	1,0	
Si	455	50 (11,0%)	1,08 (0,79-1,49)	0,624
Tabaquismo materno en el primer año de vida del niño				
No	3.314	345 (10,4%)	1,0	
Si	503	57 (11,3%)	1,15 (0,85-1,56)	0,362
Otros fumadores en casa actualmente				
No	2.026	215 (10,6%)	1,0	
Si	1.819	189 (10,4%)	0,99 (0,81-1,23)	0,978
Cicatriz de la vacuna BCG				
No	1.149	125 (10,9%)	1,0	
Si	2.628	273 (10,4%)	0,95 (0,76-1,20)	0,691
Frecuencia de ver televisión				
Nunca o a veces	1.069	102 (9,5%)	1,0	
1-3 horas/día	2.173	232 (10,7%)	1,09 (0,84-1,42)	
>3 horas/día	606	72 (11,9%)	1,25 (0,90-1,75)	0,414
Infección por cualquier helminto				
No	906	92 (10,15)	1,0	
Si	2.804	296 (10,56)	1,02 (0,79-1,32)	0,869
Infección por <i>T. trichiura</i>				
No	1.592	155 (9,7%)	1,0	
Si	2.118	233 (11,0%)	1,10 (0,88-1,39)	0,400
Infección por uncinaria				
No	3.370	357 (10,6%)	1,0	
Si	340	31 (9,1%)	0,85 (0,57-1,27)	0,432
Intensidad de infección por <i>A. lumbricoides</i> , mediana				
Negativo	2.128	214 (10,1%)	1,0	
≤ 4620 hpg	792	86 (10,9%)	1,09 (0,83-1,43)	
> 4620 hpg	790	88 (11,1%)	1,15 (0,87-1,51)	0,586
Intensidad de infección por <i>T. trichiura</i> , mediana				
Negativo	1.766	178 (10,1%)	1,0	
≤ 490 hpg	1.027	110 (10,7%)	1,04 (0,80-1,35)	
> 490 hpg	917	110 (10,9%)	1,03 (0,78-1,36)	0,950
Tratamiento antihelmíntico reciente				
No	518	50 (9,6%)	1,0	
Si	3.034	333 (11,0%)	1,15 (0,84-1,58)	0,388

Los factores no incluidos en el análisis multivariado ($p \geq 0.20$) son presentados.

Odds Ratios (ORs) univariados y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) fueron estimados usando modelo de regresión logístico con efecto aleatorio.