

## **Factores atópicos asociados a la sibilancia recurrente en el menor de cinco años**

Atopic risk factors for recurrent wheeze in children under five years old

Carlos Coronel Carvajal<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Armando Cardoso de Guáimaro. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

\*Autor para la correspondencia (email) [camilo06@nauta.cu](mailto:camilo06@nauta.cu)

### **RESUMEN**

**Fundamento:** la sibilancia recurrente es la presencia de tres o más episodios de sibilancias y constituye la forma de presentación más frecuente del asma en el menor de cinco años.

**Objetivo:** determinar los factores atópicos asociados a la sibilancia recurrente en el menor de cinco años.

**Métodos:** se realizó un estudio de casos y controles en Guáimaro provincia de Camagüey, desde junio de 2015 hasta enero de 2017. Los casos fueron 114 niños menores de cinco años con sibilancias recurrentes e igual cantidad de niños sin este diagnóstico conformaron los controles. La información se obtuvo mediante un cuestionario a los padres.

**Resultados:** el diagnóstico de dermatitis atópica (OR=6, 1. IC<sub>95%</sub>3,5-10,3), antecedentes atópicos en madre o padre (OR=3,7IC<sub>95%</sub>2,5-5,4), alergia alimentaria (OR 3,6IC<sub>95%</sub>2,2-5,9), estigmas atópicos cutáneos (OR 2,9 IC<sub>95%</sub>1,8-4,1), eosinofilia > 4 % (OR=2,8IC<sub>95%</sub>1,8-4,1) y la marcha alérgica (OR=8,4IC<sub>95%</sub>4,7-14,3) mostraron asociación de

estadística significativa con la sibilancia recurrente. La presencia de dos factores atópicos elevó el riesgo en ocho veces para la sibilancia recurrente OR=8,3 (IC<sub>95%</sub>5,4-12,2), tres a cuatro lo elevaron en más de 12 veces OR=12,2 (IC<sub>95%</sub>7,6-19,2) y cinco o más incrementaron el riesgo en casi 20 veces OR=19,8 (IC<sub>95%</sub>10,5-36,8).

**Conclusiones:** fueron factores de riesgo para la sibilancia recurrente: el diagnóstico de dermatitis atópica, la historia de familiares de atópicos, la alergia alimentaria, la presencia de estigmas atópicos cutáneos, la eosinofilia mayor de 4 % y la marcha atópica. El riesgo de sibilancia recurrente aumentó en proporción con el número de factores atópicos.

**DeCS:** RUIDOS RESPIRATORIOS; RISK FACTORS; DERMATITIS ATÓPICA; PREESCOLAR; ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.

## **ABSTRACT**

**Background:** the recurrent wheeze is the presence of the three or more episodes of wheeze and is the main manifestation of asthma in children under five years old.

**Objective:** to determine the atopic factors associated with recurrent wheeze in children less than five years.

**Methods:** a case-control study was made in Guáimaro, Camagüey province, Cuba from June 2015 to January 2017. The cases were 114 children under five years old with diagnostic of recurrent wheeze and the same number of children without diagnostic of recurrent wheeze were the controls. The information was obtained through a questionnaire applied to parents of children.

**Results:** the diagnosis of allergic dermatitis (OR=6,1, IC<sub>95%</sub>3,5-10,3), history of atopic disease in mother o father (OR=3,7IC<sub>95%</sub> 2,5-5,4), food allergy (OR 3,6IC<sub>95%</sub> 2,2-5,9), cutaneous atopic stigma (OR 2,9 IC<sub>95%</sub> 1,8-4,1), eosinophilia > 4 % (OR=2,8IC<sub>95%</sub>1,8-4,1) and allergic march (OR=8,4IC<sub>95%</sub> 4,7-14,3) showed significant associations with recurrent wheeze. The presence of two atopic factors increased in 8

times the risk of recurrent wheeze (OR=8,3; IC<sub>95%</sub> 5,4-12,2), three to four factors elevated the possibility in more than 12 times (OR=12,2; IC<sub>95%</sub> 7,6-19,2) and five or more increased the risk almost 20 times (OR=19,8; IC<sub>95%</sub> 10,5-36,8).

**Conclusions:** the risk factors for recurrent wheeze were the diagnosis of allergic dermatitis, family history of atopic disease, food allergy, cutaneous atopic stigma, eosinophilia higher than 4% and allergic march. The risk of recurrent wheeze increased proportionally to the number of the atopic factors.

**DeCS:** RESPIRATORY SOUNDS; RISK FACTORS; DERMATITIS, ATOPIC; CHILD, PRESCHOOL; CASE-CONTROL STUDIES.

Recibido: 06/10/2017

Aprobado: 13/03/2018

## Introducción

La sibilancia es un síntoma respiratorio común en niños y pueden deberse a enfermedades pulmonares o tener otras etiologías. Sin tener en cuenta la causa, las sibilancias son una razón para buscar tratamiento de emergencia, sobre todo si se trata de episodios recurrentes. La presencia de sibilancias recurrentes es la principal manifestación del asma, aunque en los primeros años de vida ocurre alrededor de un 40 % en los niños, y sólo el 30 % de ellos con sibilancias recurrentes tendrá asma a los seis años de edad. <sup>(1)</sup>

Las sibilancias recurrentes (SR), definidas como tres o más episodios de sibilancias son la expresión clínica, o la forma de presentación más frecuente del asma en el menor de cinco años; afectan en un aproximado de uno de cada cinco lactantes en el primer año de vida. A pesar de sus síntomas y presencia de antecedentes orientadores,

solo el 36 % de los lactantes con episodios frecuentes de sibilancias y antecedente de asma en los padres, tenga diagnóstico médico de asma. <sup>(2)</sup>

En América Latina la prevalencia de SR en lactantes durante el primer año de vida es alta, al alcanzar un promedio de 17 %.<sup>(3)</sup> En Cuba, el signo de la sibilancia es un problema de salud importante en pediatría en virtud fundamental de su magnitud. Datos que se conocen a partir de las estadísticas sanitarias de asma, por resultados de estudios epidemiológicos realizados en lactantes (45 %) y en niños de 6 a 7 años de edad (53 % con sibilancia alguna vez en la vida y 32 % sibilancia en últimos 12 meses). <sup>(4)</sup>

Son múltiples los factores involucrados en el desarrollo de la sibilancia, desde factores intrínsecos como la inmadurez de la vía aérea hasta condiciones como la atopia, tendencia genéticamente determinada a producir anticuerpos específicos IgE en respuesta a alérgenos, y a desarrollar síntomas típicos de asma, rinoconjuntivitis, eczema o dermatitis. Es la predisposición de presentar reacciones de hipersensibilidad inmediatas localizadas ante diversos antígenos; de manera tal que el individuo atópico reacciona de forma exagerada frente a determinadas sustancias, manifestándose como distintas enfermedades. <sup>(5)</sup>

La atopia es el más importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas. En efecto, el riesgo de alergia en personas atópicas es entre 10 y 20 veces mayor que en las personas no atópicas. El porcentaje de casos de asma (niños y adultos) atribuidos a atopia es entre 30-40 %. <sup>(6)</sup>

Aunque existe una sólida evidencia que la sibilancia es un importante problema de salud en la infancia, hasta el punto de constituir las principales causas de visitas a médicos y hospitalizaciones. Es conocido que la mayor parte de los casos de asma comienza en los primeros años de vida, y la sibilancia recurrente es la principal manifestación, por lo que la identificación de los factores de riesgo de la sibilancia

recurrente es importante para llevar a cabo intervenciones oportunas que eviten el desarrollo del asma o su control para evitar las complicaciones que a largo plazo produce la enfermedad. Por lo que el objetivo de este trabajo es determinar los factores atópicos que se asocian a la sibilancia recurrente en niños menores de cinco años.

## **Métodos**

Se realizó un estudio analítico de casos y controles en el Hospital Universitario Armando Cardoso de Guáimaro provincia de Camagüey, Cuba en el periodo comprendido desde junio de 2015 hasta enero de 2017.

La población objeto de estudio fue seleccionada de 329 niños menores de cinco años que recibieron atención en el servicio de urgencias pediátrica que presentaron el diagnóstico de sibilancias en el periodo de estudio antes señalado. Los 114 con sibilancias recurrentes (tres o más episodio en el último año) diagnosticados por el especialista de pediatría conformaron los casos. Se excluyeron pacientes con datos incompletos de encuesta o con diagnóstico médico de otra enfermedad pulmonar crónica. Igual número de niños del mismo grupo etario, que no presentaron diagnóstico de sibilancia recurrente, ni otra enfermedad pulmonar crónica fueron los controles.

La información se obtuvo mediante un cuestionario a los padres el cual fue administrado por el pediatra previo consentimiento informado. Este instrumento incluyó las variables: antecedente de manifestación atópico de madre o padre, antecedentes personales de dermatitis atópica (si tenía diagnóstico médico), de rinitis alérgica (estornudos en salva, prurito nasal, rinorrea y obstrucción nasal), conjuntivitis alérgica (inyección, lagrimeo, prurito ocular y edema periorbitario), alergia alimentaria (cuando existió el antecedente de reacción adversa, que resultó de una respuesta inmunológica específica provocada por la exposición a leche de vaca, huevo, pescado o maní, manifestado por

síntomas en el aparato gastrointestinal o en piel (urticaria) confirmado mediante pruebas sucesivas de eliminación y provocación), estigmas atópicos cutáneos (se consideró toda señal de atopia como: O ojeras (coloración oscura bajo los párpados inferiores por estasis venoso resultante de la interferencia del flujo sanguíneo a través de las mucosas nasales edematosos), saludo alérgico (frotamiento frecuente de la nariz por rinorrea). Surco nasal: por el frotamiento nasal ascendente), líneas de Dennie (arrugas bajos párpados inferiores), nariz de conejo (arruga la nariz), mucosa nasal pálida o azulada, erupción eritematomaculopapular con decamación en mejillas y superficies de extensión de extremidades y conjuntivitis alérgica (inyección, lagrimeo y edema periorbitario) y eosinofilia (cuando presentó eosinófilos mayores o iguales a 4 % en el hemograma y se descartaron causas no alérgicas de este resultado). También recabó información sobre la marcha alérgica (secuencia cronológica de alergia alimentaria a dermatitis atópica asociadas con sibilancias y rinitis).

Los datos se almacenaron y procesaron en el paquete de programas SYSTAT, con una confiabilidad del 95 % ( $p < 0,05$ ). Las pruebas estadísticas se aplicaron a tablas de contingencia 2x2. Mediante la razón de productos cruzados (OR), ( $OR = ad/bc$ ) se determinó la asociación entre el factor atópico y la sibilancia recurrente, y la influencia entre el número de manifestaciones de atopia presentes y la posibilidad de desarrollar sibilancias recurrentes. Se establecieron los siguientes parámetros de asociación:  $OR = 1$ , la exposición no está asociada con el evento o enfermedad; si  $OR < 1$ , la exposición está asociada de manera inversa con el evento, esto es, la exposición disminuye la posibilidad de desarrollar el evento; si  $OR > 1$ , la exposición se encuentra asociada de forma positiva con el evento, lo que quiere decir que la exposición aumenta la posibilidad de desarrollar el evento. Para cuantificar la precisión de la asociación se realizó el cálculo de los intervalos de confianza, estimado para un nivel de confianza del 95 %. Se utilizó como prueba de hipótesis, la chi de

Mantel-Haenszel ( $X_{MH}$ ), cuando el valor de esta fue mayor a  $\pm 1.96$  ( $P < 0,05$ ), la asociación entre el factor y el evento encontrada mediante OR se consideró una estadística significativa, no influida por el azar. Cuando  $X_{mh} > 1,96$  el OR no estuvo influida por el azar y si  $X_{mh} < 1,96$ , la asociación encontrada estuvo influida por el azar.

## Resultados

Se pudo observar que las condiciones que mostraron asociación estadística con las sibilancias recurrentes fueron: antecedentes personales de dermatitis atópica OR 6,1 (IC<sub>95%</sub> 3,5-10,3;  $X_{MH}=3,1$ ), antecedentes atópicos en madre o padre OR 3,7 (IC<sub>95%</sub> 2,5-5,4,  $X_{MH}=4,4$ ); alergia alimentaria OR 3,6 (IC<sub>95%</sub> 2,2-5,9;  $X_{MH}=2,7$ ), la presencia de estigmas atópicos cutáneos OR 2,9 (IC<sub>95%</sub> 1,8-4,1;  $X_{MH}=2,6$ ) y la eosinofilia mayor de 4% OR 2,8 (IC<sub>95%</sub> 1,8-4,1;  $X_{MH}=2,9$ ). El antecedente personal de rinitis alérgica ( $X_{MH}=0,9$ ) y la conjuntivitis alérgica ( $X_{MH}=0,45$ ) no se mostró asociación de estadística significativa (tabla 1).

**Tabla 1** Grupos de estudio según factores atópicos

Factor atópico	Grupos de estudio		OR (IC 95 %) ( $X_{MH}$ )
	Casos	Controles	
Antecedentes personales de dermatitis atópica	16	3	OR= 6,1 IC <sub>95%</sub> 3,5-10,3 $X_{MH}=3,1$
Antecedentes atópicos en madre o padre	54	22	OR= 3,7 IC <sub>95%</sub> 2,5-5,4 $X_{MH}= 4,4$
Alergia alimentaria	19	6	OR=3,6 IC <sub>95%</sub> 2,2-5,9 $X_{MH}=2,7$
Estigmas atópicos	21	8	OR=2,9 IC <sub>95%</sub> 1,8-4,1 $X_{MH}= 2,6$
Eosinofilia mayor de 4 %	32	14	OR=2,8 IC <sub>95%</sub> 1,8-4,1 $X_{MH}=2,9$

Antecedente personal de rinitis alérgica	7	4	OR=1,8 IC <sub>95%</sub> 0,9-3,5 $X_{MH}= 0,9$
Conjuntivitis alérgica	3	2	OR=1,5 IC <sub>95%</sub> 0,6-3,7 $X_{MH}= 0,45$

Se observó que los niños que desarrollaron la marcha atópica presentaron un riesgo mayor de ocho para desarrollar sibilancia recurrente que aquellos que no la desarrollaron. OR=8,4(IC<sub>95%</sub> 4,7-14,3;  $X_{MH}=3,3$ ) (tabla 2).

**Tabla 2** Grupos de estudio según marcha atópica

Marcha atópica	Grupos de estudio				OR (IC 95 %) ( $X_{MH}$ )
	Casos		Controles		
	No	%	No	%	
Si	15	13,2	2	1,8	OR= 8,4
No	99	86,8	112	98,2	IC <sub>95%</sub> 4,7 -14,3 $X_{MH}= 3,3$
Total	114	100	114	100	

La asociación entre número de manifestaciones de atopia y la sibilancia recurrente, como se pudo apreciar, los niños con dos manifestaciones atópicas tuvieron un riesgo superior a ocho para desarrollar sibilancias recurrentes OR=8,3 (IC<sub>95%</sub> 5,4-12,2;  $X_{MH}=7,2$ ), en los que presentaron tres a cuatro condiciones atópicas la posibilidad para las sibilancias recurrentes fue mayor de 12 veces OR=12,2 (IC<sub>95%</sub> 7,6-19,2;  $X_{MH}=5,9$ ) y los que presentaron cinco o más manifestaciones atópicas el riesgo se elevó a casi 20 veces OR=19,8 (IC<sub>95%</sub> 10,5-36,8;  $X_{MH}=4,0$ ) (tabla 3).

**Tabla 3** Número de rasgos atópicos según grupos de estudio

Número de rasgos atópicos	Grupos de estudio				OR (IC 95 %) ( $X_{MH}$ )
	Casos		Controles		
	No	%	No	%	
Dos rasgos atópicos	81	71,1	26	22,8	OR= 8,3 IC <sub>95%</sub> 5,4 – 12,2 $X_{MH}=7,2$
Tres o cuatro rasgos atópicos	41	36,6	5	4,4	OR=12,2 IC <sub>95%</sub> 7,6 -19,2 $X_{MH}=5,9$
Cinco o más rasgos atópicos	17	14,9	1	0,9	OR=19,8 IC <sub>95%</sub> 10,5 –36,8 $X_{MH}=$

## Discusión

El antecedente personal de dermatitis atópica elevó el riesgo en más de seis veces para la aparición de la sibilancia recurrente, en concordancia Silva Rojas M y Martínez Milián Y, <sup>(7)</sup> señalan que la dermatitis atópica estuvo presente en el 42,7 % de los 131 niños menores de cinco años ingresados por sibilancias recurrentes en la en el Hospital General Docente Aleida Fernández Chardiet del municipio de Güines en la provincia de Mayabeque. Lustosa WA et al. <sup>(8)</sup> destacan que la dermatitis atópica fue un factor de riesgo para la sibilancia recurrente, lo que coincide con lo encontrado en el presente estudio donde hubo asociación estadística con la sibilancia recurrente al elevar el riesgo de padecerla en más de seis veces presente.

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria y pruriginosa de la piel, de curso crónico y recidivante, desencadenada por diversos factores precipitantes que actúan sobre un terreno congénitamente alterado.<sup>(9)</sup> Se ha demostrado que la dermatitis atópica en los primeros años se relaciona con la aparición posterior de manifestaciones de alergia respiratoria y que la presencia de asma o atopia en familiares

de primer grado, de manera especial en la madre, son el principal factor de riesgo de expresión y persistencia del asma y los antecedentes de atopia incrementan la probabilidad de que el asma sea la causa de la clínica.<sup>(10)</sup>

La existencia de antecedentes atópicos en madre o padre aumentó el riesgo de sibilancia recurrente en casi cuatro veces (OR 3,7). Este antecedente fue detectado por Valcárcel Vidal I et al.<sup>(11)</sup> en más de dos terceras partes de los niños con sibilancias persistentes, Venero Fernández SJ et al.<sup>(12)</sup> informan que fue uno de los factores de riesgo de mayor importancia y Silva Rojas M et al.<sup>(7)</sup> señalan que estuvo presente en casi la mitad de los sibilantes recurrentes. Sousa RB et al.<sup>(13)</sup> en la Universidad Federal de Pernambuco encontraron que en los niños con sibilancia recurrente el antecedente familiar de asma estuvo presente en el 66,2 %.

La alergia alimentaria es una respuesta inmune anómala a ciertos alimentos que pueden aparecer a cualquier edad y es cada vez más frecuente en el mundo. Los alimentos responsables del más del 90 % de las alergias alimentarias son: huevo, leche de vaca, soya, pescado, trigo, maní y nueces.<sup>(14)</sup> Los niños que presentaron alergia alimentaria tienen mayor predisposición al desarrollo de otras enfermedades alérgicas entre las cuales destacan dermatitis atópica (DA), asma y rinitis alérgica.<sup>(15)</sup> En la investigación esta condición se asoció a la presencia de sibilancia recurrente, al incrementar el riesgo para su aparición en casi cuatro veces (OR=3,6).

En el nacimiento no existen, por lo general, manifestaciones alérgicas, las primeras se han encontrado en el primer mes de vida, después del contacto con los alérgenos alimentarios. Así el tipo de alimento sensibilizante estará en función de los hábitos dietéticos del entorno del individuo y a la población. Guáimaro municipio de la provincia de Camagüey, es ganadero por excelencia, la leche de vaca es el primer alimento consumido, por lo que sus proteínas son los antígenos

primarios de desencadenar manifestaciones alérgicas, de ahí que es el alimento que más alergia produce.

En la investigación la eosinofilia mayor de 4 % se asoció de forma estadística con la aparición de sibilancia recurrente, resultado similar al de un trabajo efectuado en la Universidad Federal de Pernambuco en Brasil. <sup>(13)</sup> El estudio de Silva Rojas M et al. <sup>(7)</sup> informó que la eosinofilia mayor del 4 % estaba presente en el 44,3 % de los sibilantes recurrentes. La eosinofilia es el incremento en el número total de estas células en la sangre periférica, tejidos o ambos. El eosinófilo tiene una participación directa en las sibilancias atópicas. Su producción es estimulada por la interleuquina cinco, la que se produce a partir del encuentro del alérgeno con el linfocito T helper2.

Luego el eosinófilo circulante migra al tejido favorecido por mediadores químicos de la célula cebada y quimiocinas que a su vez lo activan al permitir la liberación de la proteína básica mayor, la proteína catiónica eosinofílica y productos de la cascada oxidativa ( $O_2$  y  $H_2O_2$ ) que dañan el epitelio respiratorio y causan el proceso inflamatorio que se produce a nivel de la vía aérea, responsable del estrechamiento que produce la sibilancia. <sup>(16)</sup>

En el presente estudio los niños que desarrollaron la marcha atópica presentaron un riesgo mayor de 8 (OR=8,3) para presentar sibilancia recurrente que aquellos que no la desarrollaron. Lo que muestra correspondencia con el informe de un estudio realizado en Pinar del Río por Orraca Castillo O et al. <sup>(17)</sup> en 585 asmáticos de edad pediátrica al encontrar la marcha atópica en la gran mayoría de los niños de la investigación.

La marcha alérgica describe la historia natural de la enfermedad atópica al subrayar la dinámica intrínseca de su evolución en una secuencia de manifestaciones clínicas dependientes de IgE, con diferentes síntomas, pero una idéntica patogénesis que sigue un camino definido, al relacionarse con la edad del paciente. En pediatría se caracteriza por el carácter cronológico de las manifestaciones

clínicas: en los lactantes aparece de manera inicial como alergia alimentaria, dermatitis atópica y luego con enfermedad respiratoria sibilante; en preescolares y escolares como rinitis alérgica y rinosinusitis que puede acompañarse de conjuntivitis alérgica; en niños mayores como asma bronquial, urticaria crónica y otras enfermedades atópicas.

En la actualidad se observa que la marcha alérgica inicia desde la manifestación gastrointestinal (expresión de alergia alimentaria) y cutánea (dermatitis atópica) con progreso hacia las formas que afectan la vía respiratoria (enfermedades sibilantes, rinitis, rinosinusitis y asma bronquial), todas ellas son expresiones de un idéntico proceso patológico de naturaleza inflamatoria, crónica y recurrente en diferentes aparatos y regiones corporales que tienen una superficie de contacto con los alérgenos externos (tracto digestivo, piel, vía respiratoria).<sup>(18)</sup>

Los síntomas dermatológicos que constituyen la dermatitis atópica, son por lo general los primeros y encabezan la marcha atópica, se presentan de forma temprana, ya que aparecen en los primeros meses de vida y tienen su pico mayor de prevalencia en el primer año. Junto con ellos o un poco después aparecen los síntomas gastrointestinales, en donde el principal responsable es la leche de vaca.<sup>(19)</sup>

En el estudio se encontró que mayor número de condiciones atópicas mayor riesgo de desarrollar sibilancia recurrente, al variar desde un riesgo de ocho cuando estuvieron presentes dos rasgos atópicos hasta casi 20 (OR=19,8) cuando coexistieron cinco o más. Al respecto un estudio señala que cuando se asocian dermatitis atópica y alergia alimentaria, hasta un 75 % de los sujetos puede tener otra condición atópica.<sup>(20)</sup>

## **Conclusiones**

La investigación termina al señalar que los factores de riesgo para la sibilancia recurrente son: el diagnóstico de dermatitis atópica, la historia de familiares de atópicos, la alergia alimentaria, la presencia de estigmas cutáneos atópicos, la eosinofilia mayor de 4% y la marcha atópica. Se encontró una asociación proporcional entre el número de manifestaciones atópicas y el riesgo de sibilancia recurrentes.

## Referencias bibliográficas

1. Aguilera Zamarroni F, Huerta López JG. Sibilancias tempranas recurrentes y factores de riesgo para el desarrollo futuro de asma. *Allergy Immunol.* 2016; 25(1):12-23.
2. Mallo Villablanca J. Asma del Lactante: Actualización. *Rev Med Clin Condes.* 2017; 28(1):37-44.
3. Restrepo Gualteros SM, Villamil Osorio M, Rodríguez Martínez CE. Fenotipos del asma en Pediatría. *Rev Colombiana Neumol.* 2015; 27(3):254-57.
4. Úbeda Sansano MI. Tratamiento de las sibilancias recurrentes. *Rev Pediatr Aten Primaria Supl.* 2017; (26):27-34.
5. Úbeda Sansano MI, García JM, Castillo Laita JA. Pautas de actuación ante un niño menor de cuatro años con sibilancias. *FAPapMonogr.* 2015; 1:337-45.
6. Oviedo Quirós J, Lorz Ulloa P, Porras Oviedo AL. Prevalencia de atopias en estudiantes de Odontología. *ODOVTOS-Int J Dental Sc.* 2016; 18:119-128.
7. Silva Rojas M, Martínez Milián Y. Índice predictivo de asma y factores asociados en menores de cinco años con sibilancias recurrentes. *Rev Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet].* 2016[citado 20 May 2017]; 41(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinellosldcu/index.php/zmv/article/view/524>

8. Lustosa WA, Vieira Melo ML, Ubiraídys de Andrade I, Alves de Sousa MN, Abreu LC, Valenti VE, et al. Risk factors for recurrent wheezing in infants. *J Hum Growth Develop.* 2013; 23(2): 203-208.
9. Rivero Gairaud JI. Dermatitis Atópica. *Rev Méd Costa Rica Centroamerica.* 2016; LXXIII (620): 711–716.
10. Acón Ramírez E. Dermatitis Atópica. *Rev Méd Costa Rica Centroamérica.* 2014; LXXI (610): 239–242.
11. Valcárcel Vidal I, Razón Behar R, Ramos Carpentente LT, Cantillo Gámez HM, Reyes López MC, Armas Morales I, et al. Sibilancias recurrentes en el niño. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2008 [citado 20 May 2017]; 80(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol80\\_4\\_08/ped01408.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol80_4_08/ped01408.pdf)
12. Venero Fernández SJ, Suárez Medina R, Mora Faife Esperanza de la C, García García G, Del Valle Infante I, Gómez Marrero L, et al. Factores asociados a la sibilancia recurrente en lactantes de La Habana, Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. Abr 2015 [citado 20 May 2017]; 53(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032015000100004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032015000100004)
13. Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JÁ, Silva AR, Bianca AC de la. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saude Publica.* 2016; 50: 15.
14. Sánchez-García S, Cipriani F, Ricci G. Food Allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 711-719.
15. Toro-Monjaraz EM, Ramírez-Mayans JA. Alergia alimentaria en pediatría. *Rev Gastroenterol Méx.* 2016; 81(Supl 1): 32-34.
16. Segundo Consenso Mexicano de Asma en Pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2002; 23(supl.1): S1-S39.
17. Orraca Castillo O, González Valdés LM, Casanova Moreno MC, Marimón Torres ER, Rodríguez Machín LR. Factores peri y

- postnatales relacionados con el asma bronquial en niños. *Rev Ciencias Médicas*. May-Jun 2014; 18(3): 375-387.
18. La marcha atópica. *Bol Inf Clín Terap Acad Nac Med*. 2012; 21(1): 6-8.
19. Garnica Cruz P, Zúñiga Lagunes CG, Huerta López JG. Actualidades en el tratamiento sistémico de la dermatitis atópica en el paciente pediátrico. *Asth\_Alle Imm Pediatr*. Ene-Abr 2015; 24(1): 18-28.
20. Rosario Rojas A, Arnoldo Quezada L. Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. *Rev Chil\_Pediatr*. 2013; 84(4): 438-450.

#### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses