

Evaluación de la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de episodios de sibilancias en los primeros 6 meses de vida.

Címbaro Canella R¹, Galasso R¹, Mannocci D¹, Rivi G¹, Cores S¹, González NE.²

Resumen

Introducción: Los episodios de sibilancias juegan un rol importante en la morbilidad y mortalidad de los niños durante su primer año de vida. Nuestro objetivo es evaluar si elementos reconocidos como factores de riesgo para sibilancias en la infancia se comportan de igual manera en nuestra población.

Población y métodos: Pacientes nacidos en una maternidad de la ciudad de Buenos Aires desde el 1 de Agosto hasta el 31 de Octubre de 2010. Niños de término y peso adecuado para la edad gestacional, sin patologías asociadas y cuyos familiares puedan ser contactados por vía telefónica. Se realizó el seguimiento durante 6 meses mediante una encuesta telefónica.

Resultados: Se incluyeron 658 niños, con una pérdida del 33% se siguieron 440 niños, en el modelo de análisis multivariado se incluyeron los factores con una $p < 0.1$: hacinamiento crítico, asma en hermano, tabaquismo durante el embarazo, asma materno. Según este análisis el hacinamiento crítico se comporta como factor de riesgo para el desarrollo de episodios de sibilancias en los primeros 6 meses de vida (OR 2,61 IC95% 1,12-6,06).

Conclusión: En nuestro trabajo sólo hacinamiento crítico fue el factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias en los primeros seis meses de vida.

Palabras claves: sibilancias, bronquiolitis, lactante, factores de riesgo, hacinamiento.

Abstract:

Introduction: wheezing episodes play an important role in the morbidity and mortality of children during their first year of life. Our aim is to assess whether elements recognized as risk factors for wheezing in infancy behave similarly in our po-

pulation. **Population and methods:** Patients born in a maternal hospital in the city of Buenos Aires from August 1 to October 31, 2010. Term infants and appropriate weight for gestational age without comorbidities and whose family can be contacted by phone. Were followed for 6 months by a telephone survey.

Results: 658 children were included, with a loss of 33% followed 440 children, in the multivariate analysis model included factors with $p < 0.1$: critical overcrowding, sibling asthma, smoking during pregnancy, maternal asthma. According to this analysis the critical overcrowding behaves as a risk factor for the development of episodes of wheezing in the first 6 months of life (OR 2.61 95% CI 1.12 to 6.06).

Conclusion: In our study, critical overcrowding was the only risk factor for the development of wheezing in the first six months of life.

Keywords: wheezing, bronchiolitis, infant, risk factors, overcrowding.

Introducción

Los episodios de sibilancias juegan un rol importante en la morbilidad y mortalidad de los niños durante su primer año de vida y su prevalencia varía en los estudios realizados en Latinoamérica o Europa^{1,2}. Esta variabilidad fundamentalmente refleja la dificultad para diferenciar en este grupo etario los episodios asociados a infección respiratoria aguda baja de los episodios sibilantes recurrentes de los lactantes que luego desarrollarán asma bronquial.

Los episodios sibilantes representan el 25% de las admisiones hospitalarias y alcanzan cifras de hasta el 50% en periodos invernales³.

Un estudio de cohorte realizado en el área sur de Santiago de Chile señaló que el 80% de los niños menores de 1 año tuvieron sibilancias y 43% tuvieron sibilancias recurrentes¹, mientras que un estudio epidemiológico en el sur de Brasil registró un 45,4% de niños que presentaron sibilancias al año de vida y un 22.6% presentó sibilancias recurrentes⁴.

Se han descrito diferentes fenotipos de sibilantes recurrentes durante los primeros años

¹Residencia de Clínica Pediátrica del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,

² División Neumotisiología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Dirección Postal: Raúl Címbaro Canella. Montes de Oca 40 (1270) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. E-mail: raulcc21@gmail.com

de vida y existen diferentes factores asociados al desarrollo de sibilancias en cada grupo⁵. Desde el punto de vista clínico es útil para el pediatra identificar los factores asociados con el desarrollo del asma en la infancia. El índice predictivo de asma⁶ utilizado en menores de 3 años es una herramienta útil que incluye criterios mayores y menores que permiten evaluar a los niños más pequeños con episodios de sibilancias recurrentes⁷. Sin embargo, la mayoría de los lactantes que sibilan no tienen un asma crónico⁷, por esta razón, el conocimiento de los factores que se asocian con el desarrollo de sibilancias en este grupo etario y en nuestro medio puede viabilizar acciones preventivas más efectivas⁸.

Nuestro trabajo tuvo como objetivo evaluar si factores personales, familiares y ambientales son factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias en los primeros 6 meses de vida en una cohorte de niños nacidos en la Maternidad Ramón Sardá.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo de cohorte en la Maternidad Ramón Sardá y el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde de la ciudad de Buenos Aires, durante el período comprendido entre el 1 de Agosto de 2010 y el 1 de Mayo de 2011. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación de ambas instituciones en Agosto del 2010.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

En este estudio se incluyeron pacientes recién nacidos en la Maternidad "Ramón Sardá" durante el período comprendido desde el 1 de Agosto al 31 de Octubre de 2010 cuyas madres aceptaron y firmaron previamente un consentimiento informado y con contacto por vía telefónica.

Los criterios de exclusión fueron: necesidad de asistencia respiratoria mecánica en los 2 primeros días de vida, cardiopatías congénitas, recién nacidos de pretérmino, recién nacidos con bajo peso para edad gestacional, enfermedad neuromuscular, malformaciones mayores o cromosomopatías, enfermedades metabólicas.

Los criterios de eliminación fueron durante el seguimiento telefónico la referencia de: enfermedad neuromuscular, malformaciones mayores o cromosomopatías, enfermedades metabólicas y cardiopatías congénitas.

Los padres, madres o tutores legales de pacientes que en la segunda o tercer etapa referían telefónicamente alguno de los diagnósticos mencionados fueron excluidos del estudio.

Métodos

El estudio se realizó en 3 etapas, durante la primera etapa se realizó una encuesta^{9,10,11} (Anexo 1) personalmente a la madre del recién nacido mediante la cual se obtuvo información acerca de las variables demográficas y antecedentes familiares.

La segunda etapa (1 de Noviembre de 2010 al 31 de Enero de 2011) consistió en la obtención de información telefónica acerca de la presencia de episodios de sibilancias durante los 3 primeros meses de vida de los niños incluidos en la primera etapa del estudio, así como también el tratamiento realizado durante dichos episodios y las condiciones de la vivienda (Anexo 2). Se tomó un plazo de hasta 15 días desde el tercer mes de vida para la toma de información telefónica. Cuando esta vía no fue posible se registró como pérdida para el seguimiento.

Durante la tercera etapa del estudio (1 de Febrero al 30 de Abril de 2011), en forma similar a la segunda, se obtuvo información de los niños al sexto mes de vida.

Se utilizó como modelo el cuestionario validado por el Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes¹¹, Preguntando específicamente "¿El paciente ha tenido silbidos, bronquiolitis, broncoespasmos o sibilancias durante los primeros 3 meses de vida?" aclarando si presentó episodio de dificultad respiratoria tratado por vía inhalatoria con salbutamol^{1,9}. Se definió hacinamiento crítico como la presencia de 3 o más personas por habitación sin considerar la cocina y el baño¹².

Análisis

Se estimó la incidencia de las variables y se expresaron en porcentajes con su intervalo de confianza del 95%. Para evaluar la asociación entre las variables de predicción y las de resultado se utilizó el test de chi cuadrado, y se calcularon los odds ratio con su intervalo de confianza del 95%. Posteriormente se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística en un modelo incluyendo factores de riesgos que resulten más significativos para el desarrollo al menos un episodio de sibilancias en los primeros 6 meses de vida ($p < 0,1$).

Se calculó representativa una muestra de sujetos de 602 considerando una población con 306.080 nacimientos¹³ en el territorio estudiado que sería suficiente para identificar una prevalencia del $22.7 \pm 4\%$ ^{1,4} y una diferencia de al menos un 15% en los factores de riesgo entre expuestos y no expuestos para el desarrollo de enfermedad con 95% de confianza y 80% de poder y estimando una pérdida de seguimiento del 30%.

TABLA N° 1

Características personales y familiares en la población estudiada.

Variable	n=440	%
Sexo masculino	242	55
Sibilancias (al menos 1 episodio) en los primeros 6 meses de vida	100	22,7
Internaciones de niños por episodios de sibilancias (al menos una internación) en los primeros 6 meses de vida	20	4,5
Sibilancias recurrentes (3 o más episodios) en los primeros 6 meses de vida	10	2,3
Asma materno	20	4,5
Asma paterno	13	3
Asma en hermano	22	5
Atopía en madre	40	9,1
Atopía en padre	25	5,7
Atopía en hermano	75	17

El análisis se realizó con el software estadístico Epi Info™ Version 3.5.1 para Windows, y el software estadístico SPSS Statistics™ 17.0 para Windows para el análisis multivariado. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 658 niños. A lo largo del seguimiento se produjeron 218 pérdidas (33%) de las cuales 215 correspondieron a pérdidas de seguimiento y 3 por defunciones.

El análisis final se realizó sobre una muestra de 440 niños cuyas características se muestran en las tablas 1 y 2.

Análisis bivariado

En el análisis no se encontraron factores que se comporten como factores de riesgo independientes para el desarrollo de sibilancias ni sibilancias recurrentes a los 6 meses en nuestra población (tabla 3).

Si bien no fue planteado como objetivo del estudio se observó que el desarrollo de sibilancias y neumonía en los 3 primeros meses de vida se relacionó significativamente con el desarrollo de sibilancias entre los 3 y 6 meses, OR 12,55 (IC95% 6,21-25,58) $p < 0,001$ y OR: 27,74 (IC 95% 3,25-620) $p < 0,001$ respectivamente.

Análisis multivariado

Para el modelo de análisis multivariado se incluyeron los factores con una $p < 0,1$. Según este análisis el hacinamiento crítico se comporta como factor de riesgo para el desarrollo de un episodio de sibilancias en los primeros 6 meses de vida (OR 2,61 IC95% 1,12-6,06) (tabla 4).

Discusión

La incidencia acumulada de episodios de sibilancias en los primeros 6 meses de vida en nuestra población fue menor a la reflejada por otros estudios prospectivos realizados en Latinoamérica. Lo mismo sucedió con el número de pacientes que presentaron sibilancias recurrentes.

En un estudio de prevalencia de sibilancias recurrentes en el primer año de vida realizado en 17 centros de Latinoamérica y Europa se encontró gran variabilidad en los resultados de los diferentes centros, con mayor prevalencia y severidad en países latinoamericanos².

Un trabajo realizado en Brasil durante el año 2007 por Chong Neto presentó una incidencia de sibilancias en el primer año de vida del 45,5%⁴, y de sibilancias recurrentes de 22,2%. Otro estudio de similares características es el que realizaron Bueso y Figueroa en El Salvador y Honduras¹⁴, donde encontraron que el 41,2% de los niños en el Salvador y el 27,7% en Honduras presentaron sibilancias.

Variable	n=440	%
Tabaquismo embarazo	41	9,3
Tabaquismo durante el embarazo o en los primeros 6 meses de vida	197	44,8
Presencia de mascotas	214	48,6
Hacinamiento crítico	25	5,7
Presencia de hermanos	222	50,5
Educación secundaria incompleta en madre	233	53
Educación secundaria incompleta en padre	265	60,2
Lactancia materna exclusiva hasta los 3 meses	325	73,9
Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses	230	52,3
Vacunación incompleta a los 6 meses	166	37,7

La más alta incidencia de nuestro medio la encuentra Mallol en un estudio llevado a cabo en Santiago de Chile durante el año 2005¹ en el que el 80,3% de los pacientes presentaron sibilancias y el 43,1% presentó 3 o más episodios de sibilancias.

La situación se modifica en el continente europeo. El estudio llevado a cabo por Perez Tarazona en Valencia durante el 2010(10) mostró una incidencia de sibilancias del 25% durante los primeros 6 meses de vida con solo un 5,6% de sibilancias recurrentes, y sus cifras son algo superiores a las que se presentan en otros estudios prospectivos. En nuestro caso, con una incidencia de sibilancias del 22,7% y 2,27% de sibilancias recurrentes, las cifras se asemejan más a la de los estudios europeos que al resto de los estudios realizados en nuestra región, creemos que esta discrepancia puede ser debida a que el seguimiento de los pacientes se realizó durante el periodo estival. Serían necesarios nuevos estudios que abarcasen tanto el período estival como el invernal para poder realizar un análisis más completo de la situación en nuestro medio.

Diversos autores han señalado el tabaquismo materno durante el embarazo como factor de riesgo de sibilancias en los primeros años de vida, aunque en nuestro estudio no se ha encontrado esa asociación. En un trabajo de Di Franza y col¹⁵ se describe que la exposición al tabaco prenatal ha sido asociada a un mayor riesgo de muertes infantiles resultantes de enfermedad respiratoria.

Pattendem y col¹⁶ refiere que el asma está claramente asociado con el tabaquismo durante el

embarazo. Friguls y col¹⁷ observó que los niños expuestos al tabaco solo en época prenatal presentan una incidencia de hospitalizaciones por infección respiratoria mayor que los hijos de madres no fumadoras, tanto en el primer año de vida como en el segundo. Lannero y col¹⁸ encontró que los niños cuyas madres fumaron durante el embarazo y no con posterioridad, tenían mayor riesgo de sibilancias recurrentes hasta los 2 años de edad que los niños expuestos al tabaco ambiental posnatal.

Podría pensarse en la existencia de un sesgo en nuestro estudio debido a un menor reconocimiento del tabaquismo por parte de los familiares de los niños incluidos en nuestro estudio.

Tampoco observamos una relación significativa entre sexo y desarrollo de sibilancias, a diferencia de otros estudios¹⁹.

Con respecto a la lactancia materna exclusiva, en nuestro trabajo se constató que el 47,7% no recibió pecho exclusivo hasta el sexto mes, sin embargo no obtuvimos resultados significativos con respecto a su asociación con desarrollo de sibilancias.

Estudios realizados en Europa señalan que la lactancia exclusiva puede ser un factor protector para prevenir el desarrollo de episodios de sibilancias en los primeros 6 meses de vida, y de las recurrencias en mayores de 2 años^{10,20}. También se observó en dichos estudios que la prolongación de la lactancia más allá de los 6 meses, no protege a los niños de nuevos episodios de sibilancias luego de los 3 años de edad²¹.

Con respecto a los niños con antecedentes de

TABLA N° 3

Factores de riesgo y al menos un episodio de sibilancias en los primeros 6 meses de vida. Resultados con $p < 0.1$. Análisis bivariado.

Variable	OR	IC 95%	P
Hacinamiento crítico	2,41	0,97-5,92	0,03
Asma en hermano	2,49	0,95-6,46	0,04
Tabaquismo embarazo	1,89	0,90-3,94	0,07
Asma materno	2,38	0,86-6,47	0,06

TABLA N° 4

Factores de riesgo para el desarrollo de al menos un episodio de sibilancias en los primeros 6 meses de vida. Análisis multivariado.

Variable	p.	Exp(B)	IC95%
Hacinamiento crítico	0,03	2,61	1,12-6,06
Asma materno	0,07	2,41	0,94-6,20
Asma en hermano	0,08	2,25	0,90-5,63
Tabaquismo en embarazo	0,12	1,76	0,86-3,60

asma y atopía en familiares de primer grado observamos que no actúan como factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias al sexto mes de vida según nuestro trabajo en concordancia con Mallol¹ y a diferencia de trabajos transversales y prospectivos realizados en América del Sur por Chong Neto⁹, en América del Norte por Taussig⁵, o en España por Pérez Tarazona¹⁰. Es importante recordar que en nuestro estudio el antecedente de asma y atopía en familiares fue referido verbalmente por la madre o el padre del niño y no se hicieron pruebas diagnósticas a los padres ni hermanos.

No hemos hallado que la presencia de mascotas en el hogar se asocie al desarrollo de sibilancias en los primeros 6 meses de vida, resultado coincidente con otras publicaciones^{10,22}.

Con respecto a la presencia de hongos y manchas de humedad en el hogar, fue interrogada mediante la encuesta inicial y luego vía telefónica, sin constatarse de manera directa la misma y sin realizarse la medición de alérgenos en el ambiente. No encontramos relación entre la presencia de manchas de humedad en el ambiente y el desarrollo de sibilancias, a diferencia del trabajo publicado por Bueso en 2010¹⁴. Esta diferencia puede ser debida a la cantidad de niños que analizaron

en ese estudio, 1827 pacientes; un tamaño muestral considerablemente mayor al de nuestro trabajo. Asimismo, en el trabajo publicado en 2003 por Stark en Boston²³ y el que realizó Seung-Hyun Cho durante el año 2006²⁴ se encontró relación entre la presencia de humedad y hongos en el ambiente, con el desarrollo de sibilancias.

En nuestro análisis el hacinamiento crítico se destaca como factor de riesgo para el desarrollo de episodios de sibilancias a los 6 meses de vida, a diferencia de Mallol¹ y Bueso¹⁴ que no encuentran una relación significativa entre hacinamiento y sibilancias. Sin embargo, en el estudio de Chong Neto⁹ se observó que más de 4 personas viviendo en el hogar es un factor de riesgo para su desarrollo. En un modelo dónde se incluyen los factores estudiados al nacimiento (tabaquismo durante el embarazo, asma o atopía en familiar de primer grado, hermanos, mascotas, hacinamiento crítico, sexo, educación de los padres) en el análisis multivariado encontramos nuevamente que el hacinamiento crítico es un factor de riesgo para el desarrollo de episodios de sibilancias a los 6 meses de vida.

Al igual que Mallol¹, en nuestra muestra se observó que el desarrollo de sibilancias en los primeros 3 meses de vida es un factor de riesgo significativo

para el desarrollo del mismo entre los 3 y 6 meses de vida. También la presencia de neumonía en los primeros 3 meses de vida se relacionó significativamente con el desarrollo de sibilancias entre los 3 y 6 meses. Quizás esta concordancia se deba a que parte de nuestra población comparte características con la que habitaba en una zona urbana de Santiago de Chile, con bajo nivel socioeconómico y condiciones humildes de vivienda. Durante el análisis de nuestro estudio encontramos como debilidades el seguimiento telefónico ya que se pudieron producir sesgos de información, el número de niños incorporados ya que no hubiera aportado resultados significativos en el análisis bivariado y el periodo de reclutamiento y seguimiento hasta los 6 meses durante los meses estivales ya que se esperarían encontrar otras diferencias epidemiológicas durante el seguimiento a mayor plazo y durante los diferentes periodos estacionales.

Bibliografía

1. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, et al. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol et Immunopathol* 2005; 33:257-263.
2. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010; 65:1004-1009.
3. Macri C, Teper A y col Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Capítulo 70 La enfermedad sibilante en el lactante y el niño pequeño Scigliano S. Editorial McGraw-Hill/ Interamericana Editores, S.A. de C.V. Buenos Aires. 2002. Pág. 667.
4. Chong Neto H, Rosário N, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83:357-362.
5. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:661-75.
6. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:1403-1406.
7. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de Asma Bronquial 2007, 1a parte. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106:61-68.
8. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic Differences between Pediatric and Adult Asthma. *Proc Am Thorac Soc*.2009; 6:712-719.
9. Chong Neto H, Rosário N, Grupo EISL Curitiba (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes). Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84:495-502.
10. Pérez Tarazona S, Alfonso Diego J, Amat Madramany A, Chofre Escrituella L, et al. Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses de vida en una cohorte de Alzira (Valencia). *AnPediatr (Barc)*.2010; 72:19-29.
11. Dela Bianca A, Wandalsen G, Miyagi K, Camargo L, et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL): Validation of Written Questionnaire for Children Aged Below 3 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 :35-42.
12. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina(INDEC). Glosario de INDEC. [Disponible en http://www.indec.gov.ar/glosario/textos_glosario.asp?id=20]. [Consulta: 1 de Abril de 2010]
13. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina (INDEC). Página del INDEC. Indicadores seleccionados de natalidad por provincia. Total del país. Años 2006 y 2007. [Disponible en : <http://www.indec.mecon.ar/nuevaweb/cuadros/65/q030212.xls>]. [Consulta: 1 de abril de 2010].
14. Bueso A, Figueroa M, Cousin L, Hoyos W, et al. Poverty-associated risk factors for wheezing in the first year of life in Honduras and El Salvador. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38:203-12.
15. Di Franza J, Aligne C; Weitzman M. Prenatal and Postnatal Environmental Tobacco Smoke Exposure and Children's Health. *Pediatrics* 2004. 113:1007-1015.
16. Pattenden S, Antova T, Neuberger M, Nikiforov B, et al. Parental Smoking and Children's Respiratory Health: Independent Effects of Prenatal and Postnatal Exposure. *Tobacco Control* 2006;15:294-301.
17. Fríguls B, García-Algar O, Puig C, Figueroa C, et al. Exposición Prenatal y Posnatal al Tabaco y Síntomas

Probablemente nuestros resultados indiquen que las condiciones socioeconómicas, o determinantes socioestructurales sean factores a tener en cuenta para el desarrollo de episodios de sibilancias en nuestra población ya que su importancia reside en que son posibles de ser modificados. Así también recalcar el rol de las infecciones respiratorias en las épocas tempranas de la vida en donde se evidencian vulnerabilidades y la predisposición a repetir los episodios.

Conclusión

El hacinamiento crítico fue hallado como el único factor de riesgo para el desarrollo de episodios de sibilancias en los primeros seis meses de vida en la población y durante el periodo estudiado.

Agradecimiento

Agradecemos al doctor Fernando Ferrero por su colaboración en el análisis estadístico de los datos obtenidos en este trabajo.

Respiratorios y Alérgicos en los Primeros Años de Vida. Arch Bronconeumonol. 2009;45:585-590.

18. **Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L.** Maternal Smoking During Pregnancy Increase de Risk of Recurrent Wheezing During the First Years of Life. Respiratory Reserch 2006, 7:3.
19. **Van Merode T, Maas T, Twellaar M, Kester A, et al.** Gender-specific differences in the prevention of asthma-like symptoms in high-risk infants. Pediatric Allergy and Immunology. 2007;18:196-2007.
20. **Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu G, et al.** Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). J Allergy Clin Immunol. 2008;122:49-54.

21. **Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, et al.** Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. Journal Allergy Clinical Immunology 2004;114:755-60.

22. **Remes S, Castro-Rodriguez J, Holberg C, Martinez F, et al.** Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not atopy. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:509-15.

23. **Stark P, Burge H, Ryan L, Milton D, et al.** Fungal levels in the home and lower respiratory tract illness in the first year of life. Am. J. Respir. Crit Care Med. 2003;168:232-237.

24. **Cho S, Reponen T, LeMasters G, Levin L, et al.** Mold damage in homes and wheezing in infants. Ann allergy asthma inmunol. 2006;97:539-545.

Anexo N° 1: Resumen modelo entrevista a madre de recién nacido:

¿La madre del paciente ha fumado durante el embarazo?

¿Hay algún familiar con asma? ¿Alergias?

¿Tienen mascotas en su hogar?

¿Qué nivel educacional posee (años completados de educación formal)?

¿Alguien fuma en su casa?

¿Cuántas personas conviven actualmente con el paciente?

¿Tiene hermanos?

¿Cuántas habitaciones posee la casa?

Anexo 2: Resumen modelo entrevista telefónica a los 3 y 6 meses.

¿El paciente ha tenido silbidos, bronquiolitis, broncoespasmos o sibilancias durante los primeros 3 meses de vida? ¿Ha sido internado?

¿Cuántos episodios de silbidos ha tenido el paciente durante sus primeros 3 meses de vida?

¿El paciente ha sido tratado con medicación inhalatoria o mediante nebulizaciones con salbutamol para alivianar los síntomas respiratorios?

¿El paciente ha sido tratado alguna vez con corticoides inhalatorios? ¿corticoides orales?

¿El paciente padeció de neumonía alguna vez? ¿Ha sido internado?

¿Recibió pecho exclusivo?

¿Hay en su hogar presencia de manchas de humedad?

¿El paciente tiene completo el calendario de vacunación correspondiente para la edad?

¿Alguien fuma en su casa?

Los autores del trabajo cumplen con los criterios de autoría del Comité Internacional de Directores de Revistas, según el siguiente detalle:

1.

1.a. Recolección de datos,

1.b. Análisis e interpretación de los datos

1.c. Diseño del estudio

2.

2.a. redacción del borrador del manuscrito y

2.b. revisión crítica del manuscrito

3. aprobación de la versión que se remite para publicación.

	1			2		3
	a	b	c	a	b	
Raúl Címbaro Canella	X	X	X	X	X	X
Diego Mannocci	X	X	X	X	X	X
Romina Galasso	X	X	X	X		X
Geraldine Rivi	X	X	X	X		X
Sofía Cores	X	X	X	X		X
Norma Edith González		X	X	X	X	X

Todos los autores contribuyeron sustancialmente al diseño y desarrollo del estudio, el análisis de los resultados, la escritura del manuscrito y la aprobación de la versión final.

Financiación: la realización de este estudio no contó con financiación externa.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.