

ASMA ALÉRGICA, NIVELES DE IgE TOTAL Y EXPOSICIÓN A LOS ACAROS DEL POLVO CASERO EN EL MUNICIPIO DE SANTIAGO DE TOLÚ, COLOMBIA

Salomón Rodríguez Monterroza*

Ignacio Rivera Herrera*

Anais Castellar Martinez*

Jainy Meza Navarro*

Libardo Arroyo*

Dary Luz Mendoza Meza**

Pedro Blanco Tuiran***

RESUMEN

La creciente prevalencia del asma a nivel mundial hace necesaria la investigación de factores que influyen sobre su etiología y patogénesis. En Colombia la prevalencia de asma es tan alta como en los países industrializados. Un estudio de historias clínicas en el municipio de Santiago de Tolú (Colombia), mostró un alto porcentaje de consulta por asma y rinitis alérgica en la población infantil. Con el objetivo de determinar la frecuencia de asma en la población general se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, partiendo de la información recolectada con un cuestionario diseñado y probado. Se encuestaron 316 personas, con representatividad de grupos étnicos y estratos socioeconómicos. El diagnóstico fue confirmado mediante espirometría y medición de los niveles de IgE total en sangre. Como resultado se encontró que 8,9% de la población mostró síntomas clínicos y espirometría positiva para asma con niveles de IgE total > 100 UI/mL, siendo los niños entre 5 y 15 años los más afectados (71.5%). La encuesta permitió evaluar la sensibilidad a factores ambientales, siendo el polvo casero y el humo del cigarrillo los más asociados a la enfermedad. La presencia de ácaros en el polvo acumulado en colchones fue confirmada, siendo *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis* las especies más frecuentes. (Duazary 2006; 1: 10 - 17)

Palabras clave: Asma alérgica, Ácaros del polvo casero, IgE total.

* Biólogo con Énfasis en Biotecnología. Universidad de Sucre, Colombia.

** Química Farmacéutica, MSc. Bioquímica. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Magdalena, Colombia.

*** M.D., MSc. Enfermedades Tropicales. Universidad de Sucre, Colombia.

Recibido para publicación el 14 de diciembre de 2005 y Aceptado para publicación el 2 de marzo de 2006.

SUMMARY

The increasing prevalence of the asthma at world-wide level makes the investigation necessary of factors that influence their etiology and pathogenesis. In Colombia the prevalence of asthma is as high as in the industrialized countries. A study of clinical histories in the municipality of Santiago de Tolú (Colombia), showed to a high percentage of consultation by asthma and allergic rhinitis in the infantile population. With the objective to determine the frequency of asthma in the general population a descriptive study of cross-sectional was made, starting off of the information collected with a designed and proven questionnaire. A total of 316 people were asked, with representativeness of age groups and socioeconomic status. The diagnosis was confirmed by means of spirometry and measurement of the levels of total IgE in blood. As result, 8.9% of the people asked showed to clinical symptoms and positive spirometry for asthma with levels of total $> \text{IgE } 100 \text{ UI/ mL}$, being the children between 5 and 15 years the most affected (71.5%). The survey allowed to evaluate sensitivity to environmental factors, being the house dust and smoke cigarette the most associated to the disease. The presence of mites in the accumulated dust in mattresses was confirmed, being *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis* the most frequent species.

Words Key: Allergic asthma, house dust mites, IgE total.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los trastornos respiratorios están entre los problemas de salud más frecuentes, y entre ellos el asma aparece como una patología muy común en niños y adultos¹. El asma es un desorden inflamatorio crónico en el cual las vías aéreas sufren cambios cuando son estimuladas por alérgenos u otros agentes ambientales produciendo tos, sibilancias y disnea. En su patogénesis intervienen muchas células, en particular mastocitos y eosinófilos².

Una vez se da una primera exposición al antígeno se estimula la liberación de IgE producida por los linfocitos B y regulada por las citoquinas IL-4 y IL-9, de las células Th2. La segunda fase consiste en la sensibilización de ciertas células como los mastocitos, eosinófilos y basófilos que generalmente se concentran en pulmones, piel y membranas mucosas; esta sensibilización es producida por la unión de las IgE a través de los receptores *FcεRI* de los mastocitos. La tercera fase sucede cuando hay subsecuentes exposiciones al alérgeno, se degranulan los mastocitos y liberan una serie de moduladores químicos como los leucotrienos que provocan la fase clínica de un ataque de asma, que incluye constricción de las vías aéreas, produc-

ción de moco y estimulación de las terminaciones nerviosas en el epitelio de las vías aéreas³.

Epidemiología.

La muerte y la incapacidad por enfermedades pulmonares y obstrucción de las vías respiratorias se está incrementando entre las regiones del mundo y se prevé que en las próximas dos décadas se dupliquen las cifras⁴. La población más susceptible de sufrir de asma bronquial son niños en edad escolar, lo que trae como consecuencia incapacidad y un incremento en el número de ausencias a la escuela⁵. Países industrializados como Gran Bretaña, Canadá, Estados Unidos y Australia muestran una alta prevalencia de asma en su población con un promedio de 21%⁶. En la actualidad se afirma que existe una baja prevalencia de asma en países en vías de desarrollo y un incremento considerable en países desarrollados⁷. Se ha observado, además que existen diferencias en la prevalencia de alergia y asma entre áreas de un mismo país^{8,9}. En Suráfrica, Gambia, Etiopía, Kenia, Gabón entre otros, muestran que el asma es más común en áreas urbanas que en rurales^{10, 11, 12}.

En algunos países latinoamericanos la prevalencia de asma varía desde 5.7% a 16.5%, esto a sido atribuido a

la influencia de diversos factores de riesgo tales como sensibilización a alérgenos, estilo de vida y dieta¹³. La tasa de mortalidad global en Latinoamérica (Chile, Colombia, Argentina, Brasil, Uruguay, Venezuela) es elevada (4.19 %) en comparación con la de otros países desarrollados^{14, 15}.

En Colombia la prevalencia de asma en la población general se ha calculado entre un 8,1% a un 13%; con rangos en la población infantil entre 12% y 29%^{16, 17}. Un estudio realizado en la ciudad de Cali en el año 2002, mostró una prevalencia global de asma en niños en edad escolar de 20,6%, siendo mayor en los niños con estrato socioeconómico bajo según la estratificación socioeconómica en Colombia¹⁸.

Factores sensibilizantes y desencadenantes del asma.

El aumento de asma encontrado en las poblaciones urbanas se ha relacionado con factores socio-económicos y nutricionales, la urbanización también se ha relacionado con el asma y las enfermedades alérgicas. Adicionalmente, el nivel cultural elevado parece asociarse a una mayor prevalencia de asma así como al aumento en la tasa de eczema¹⁹. Entre los factores medioambientales más comúnmente relacionados con esta enfermedades están: la exposición aumentadas a alérgenos caseros (ácaros, epitelio de animales, cucarachas, entre otros), estilo de vida, cambios en la dieta, los cambios climáticos, la polución, exposición al humo del tabaco y las infecciones recurrentes^{20, 21}.

El presente estudio fue diseñado para determinar la frecuencia de asma en la población urbana del municipio de Santiago de Tolú, medir los niveles de IgE total en la población asmática y detectar la presencia de factores sensibilizantes y desencadenantes de reacciones alérgicas que permitan aumentar el conocimiento sobre la etiología del asma en las zonas tropicales.

cuenta el diseño del estudio, el número de habitantes de Santiago de Tolú (40.508) y la prevalencia esperada del asma en Sucre (8%), con un porcentaje de fluctuación de la prevalencia de la enfermedad del 2% y un nivel de confianza del 99%.

Selección de la población: Mediante la técnica de muestreo aleatorio estratificado en tres etapas:

- a) Se seleccionaron tres centros educativos de la cabecera municipal de Santiago de Tolú.
- b) Se escogieron cinco cursos en cada centro educativo.
- c) Se escogieron cinco números al azar teniendo en cuenta registro escolar de cada curso; los números arrojados por el sistema de muestreo correspondieron a cinco estudiantes que fueron incluidos en el estudio y encuestados junto con su núcleo familiar (primera línea de consanguinidad).

Los individuos participantes en este estudio eran representativos de todos los grupos étnicos y estratos socio-económicos de la población de Tolú.

Criterios de inclusión: Personas en edades comprendidas entre 1 y 85 años, quienes consistieron por escrito en participar del estudio, según lo establece la resolución 008430 del Ministerio de Salud. En el caso de los niños se pidió consentimiento previo de los padres, informándoles acerca de los objetivos de la investigación, sus ventajas y ausencia de riesgos.

Criterios de exclusión: Niños menores de 1 años, personas mayores de 85 años y personas con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva.

Ubicación Geográfica del estudio.

El estudio se realizó en el municipio de Santiago de Tolú, localizado en el Departamento de Sucre, latitud norte 09° 31'41", longitud oeste 75° 39' 55", el cual limita al norte con el mar Caribe y San Onofre, al Sur con el municipio de San Antonio de Palmito y el departamento de Córdoba, al oeste con el mar Caribe y al este con los municipios de Sincelejo y Tolú viejo. Santiago de Tolú posee una temperatura promedio de 28°C, una altitud de 3 metros sobre el nivel del mar y una humedad relativa promedio anual del 86%; posee una pobla-

Tipo de estudio y población.

El presente fue un estudio descriptivo de corte transversal. El tamaño de la muestra se calculó utilizando el programa Epi Info versión 6.3 (OMS), teniendo en

ción de 40.508 habitantes constituida por diferentes grupos raciales, en su mayoría población negra. Sus mayores fuentes de ingreso son la pesca artesanal y el turismo²².

Recolección y Fuentes de Información.

Cuestionario: Se aplicó un cuestionario previamente diseñado por investigadores del Instituto de investigaciones Inmunológicas de la Universidad de Cartagena para detectar individuos que podrían ser clasificados como asmáticos aplicando criterios de diagnóstico usados en otras investigaciones¹⁷. También se evaluó la existencia de historia familiar de asma y la presencia de sensibilidad a factores ambientales.

Espirometría: Esta fue aplicada a las personas mayores de 5 años. Consiste en la medición de la capacidad vital forzada (CVF) y volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1), las cuales se basan en el registro del volumen de aire producido durante una exhalación máxima antes y después de la administración de dos dosis de un broncodilatador (Salbutamol). Las personas con CVF disminuida, VEF1/CVF menor al 80% e irreversibilidad de la relación FEV1/FVC post broncodilatadora superior al 12% fueron consideradas con obstrucción al flujo aéreo²³.

Medición de niveles de IgE total: A las personas con espirometría positiva para asma se les tomó una muestra de 5 cc de sangre periférica, a partir de la cual se obtuvo el suero sanguíneo mediante centrifugación a una velocidad de 5000 rpm/5 minutos. El suero se almacenó en tubos eppendorf de 1,5 mL a -20 °C hasta su análisis.

Las muestras problema fueron analizadas utilizando un estuche comercial de IgE cuantitativo distribuido por la casa comercial Annar Ltda. Esta prueba esta basada en un ensayo inmunoabsorbente ligado a una enzima (ELISA). El sistema de ensayo utiliza un anticuerpo monoclonal anti-IgE para fijar en los pozos de la placa de microtitulación y un anticuerpo anti-IgE producido en cabra en la solución de conjugado. Las muestras de suero y los controles (0, 10, 50, 100, 400 y 800 UI/mL) fueron adicionadas en un volumen de 20 µL a los pozos cubiertos con el anticuerpo IgE y se adicionaron 100 µL de buffer Zero mezclando modera-

damente por 30 segundos, luego se incubaron a temperatura ambiente por 30 minutos. Los pozos fueron lavados cinco veces con agua destilada para remover cualquier exceso de muestra y se secó la placa con toallas absorbentes. El anticuerpo IgE marcado con peroxidasa (150 µL) fue adicionado a cada pozo mezclando por 10 segundos, después se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente, los pozos se lavaron cinco veces con agua destilada para remover los anticuerpos no unidos. Un volumen de 100 µL de una solución de reactivo TMB fue adicionada a cada pozo, mezclada por 10 segundos e incubada a temperatura de laboratorio en la oscuridad por 20 minutos, produciéndose una coloración de tonalidad azul y cuya intensidad dependía de la presencia de IgE en el suero. El color desarrollado fue detenido con la adición de 100 µL /pozo de solución de parada mezclándose constantemente por 30 segundos, el color cambió a una tonalidad amarilla y se midió por espectroscopia a 450 nm en un lector de micro platos (Stat-fax Bayer®). La concentración de IgE es directamente proporcional a la intensidad del color de la muestra problema, esta es expresada en UI /mL.

Identificación de la fauna de ácaros en el polvo casero de las viviendas de los asmáticos: Para establecer las especies de ácaros presentes en los colchones y almohadas de los asmáticos, se colectaron muestras de polvo de estos lugares con una aspiradora portátil (Vacuum Super Stars) y se guardaron en bolsas herméticas aisladas con papel filtro Whatman Nº 1^{24, 25}. Los ácaros se separaron del polvo doméstico con ayuda de un tamiz de 315µm, para luego ser suspendidos en una solución de PBS 1X/ácido láctico (1:1). Los ácaros se aislaron con una aguja fina, se visualizaron en un estereoscopio modelo Nikon SMZ-1 con objetivo de 20X y se fijaron a un porta objeto (Figura 1). La clasificación taxonómica de los especímenes se realizó individualmente con base en claves taxonómicas previamente descritas por Colloff y Spijksma²⁶.

Análisis estadístico.

Los datos arrojados en las encuestas y los obtenidos experimentalmente fueron organizados y sistematizados para su tratamiento estadístico. Se realizaron análisis para correlacionar los resultados obtenidos en el

programa estadístico Epi Info versión 6.3 (OMS), las variables continuas se expresaron en promedio y desviación estándar. Las comparaciones se realizaron con la prueba t Student, un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

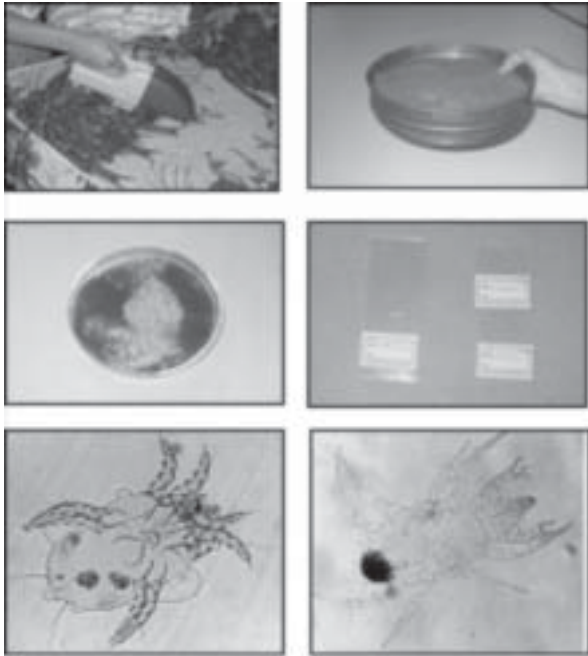
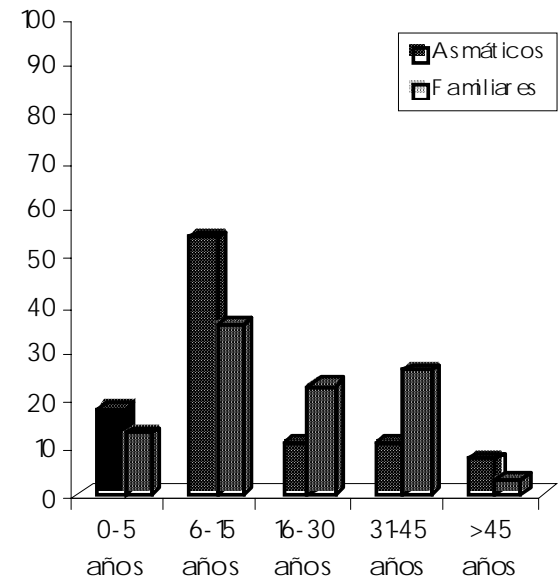


Figura 1. Proceso de recolección del polvo del colchón de un asmático, separación de los ácaros del polvo y montaje de los especímenes en laminas de vidrio. En la parte inferior se muestran dos especímenes identificados con las claves de Colloff y Spieksma. A la izquierda, *Dermatophagoides pteronyssinus*; a la derecha, *Cheyletus* sp.

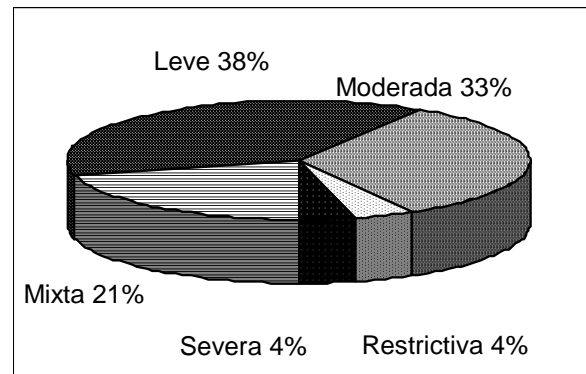
RESULTADOS

El trabajo de campo se realizó entre febrero y abril del 2004. Se incluyeron 316 personas en el estudio, cuyo promedio de edad fue de 24 años, con un rango de 1 a 85 años. La mayor frecuencia de asma se encontró en individuos con edades entre 5-15 años con un 71,5 % (Grafica 1), no hubo diferencia significativa con respecto al sexo ($p > 0.05$). El 9,8% (31) de las personas encuestadas fueron consideradas como casos probables de asma. La espirometría de estas personas mostró que 28 eran asmáticos, de esta forma la frecuencia global de asma encontrada fue de 8,9%. Adicionalmente los 28 asmáticos presentaron diferentes grados de severidad del asma, siendo el asma leve la más frecuente (Grafica 2). El 60,7% de las personas afecta-

das pertenecían al grupo racial negro (dato no mostrado); los casos de asma estaban distribuidos en los estratos I (50%) y II (50%) y en su mayoría eran estudiantes (71,4%) y amas de casa (14,3%).



Gráfica 1. Frecuencia de asmáticos y familiares no asmáticos según grupo de edad.



Gráfica 2. Frecuencia de los grados de severidad de asma encontrados en la población de estudio determinados mediante espirometría ($n = 28$).

das pertenecían al grupo racial negro (dato no mostrado); los casos de asma estaban distribuidos en los estratos I (50%) y II (50%) y en su mayoría eran estudiantes (71,4%) y amas de casa (14,3%).

Factores Ambientales asociados con el asma: Se estableció la importancia de tres de los factores desencade-

logados como asmáticos afirmó tener sensibilidad al polvo casero mientras sacudían o barrían sus casas, 60,7% manifestó estar expuestos al humo del cigarrillo y el 57,1% de estos se afecta al inhalarlo.

Por otra parte, un 67,4% de la población asmática presentó crisis de asma en cualquier época del año mientras que un 32,1% se afectó con mas frecuencia en el periodo de lluvias comprendido entre los meses de abril-junio y agosto-octubre. El 60,7% de los 28 asmáticos presentó crisis en el último año al menos de 1-5 veces.

Niveles de IgE total sérica: Se determinó los niveles de Ig E total en las personas con espirometría positiva para asma (n = 28). Cada muestra se analizó por duplicado utilizando un estuche de IgE cuantitativo. Diez y nueve (67,9 %) de los asmáticos presentó niveles de IgE total > 100 UI/ mL (valor de referencia normal a partir de los 3 años de edad) (p = 0.35). La prueba se realizó también en un grupo de 62 familiares de los asmáticos quienes no presentaron síntomas de asma y cuya espirometría fue normal, el 54,8% de este grupo (34 personas) mostró niveles de IgE total > 100 UI/ mL (p = 0.05).

SUBORDEN	FAMILIA	ESPECIES	NÚMERO DE ÁCAROS/ GRAMO DE POLVO
ASTIGMATA	Pyroglyphidae	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	48.850
		<i>Dermatophagoides farinae</i>	700
		<i>Dermatophagoides</i> sp	3.900
		<i>Malayoglyphus</i> sp.	2.250
	Acaridae	<i>Suidasia</i> sp.	1.600
	Glycyphagidae	<i>Blomia tropicalis</i>	38.250
		<i>Blomia</i> sp.	900
		<i>Hypopus</i> sp.	50
Chortoglyphidae	<i>Chortoglyphus arcuatus</i>	6.800	
	Tarsonemidae	<i>Tarsonemus</i> sp	19.300
PROSTIGMATA	Cheyletidae	<i>Cheyletus</i> sp.	11.650
	Grallacheles	<i>Grallachelles</i> sp.	50
CRYPTOSTIGMATA	Oribatulidae	<i>Oribatula</i> sp.	1.000
MESOSTIGMATA			100

Tabla 1. Ácaros coleccionados en el polvo de los colchones y almohadas de asmáticos en Santiago de Tolú, Sucre. Los niveles de cada especie fueron expresados como número de ácaros/ gramo de polvo. Las especies más abundantes fueron *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*.

Ácaros del polvo casero identificados:

Las muestras de polvo se recolectaron de los colchones de los 28 asmáticos en el mes de febrero de 2004. Se identificaron 14 especies de ácaros (Tabla 1), las principales especies por frecuencia de aparición fueron los ácaros del suborden Astigmata, familias Pyroglyphidae y Glycyphagidae.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados de este estudio indican hay una alta frecuencia de asma en el municipio de Tolú (9,8%), comparable con la reportada en otras ciudades Colombianas^{16, 17, 18}. Un alto porcentaje de los asmáticos (67,9%) presentó niveles de IgE elevados, lo que es indicativo de atopia²⁷. También se encontró personas no asmáticas con IgE total elevada, lo que puede estar relacionado con el presencia de otras patologías que inducen a la producción de anticuerpos IgE, tales como las infecciones por entero parásitos. Las infestaciones por parásitos intestinales, como los helmintos, están asociadas con una respuesta inmune estimulada por las citoquinas IL - 4, IL - 5 e IL- 13, así como por una elevación en la síntesis de IgE y el aumento en el número de los mastocitos eosinófilos y basófilos²⁸. Parte de esta respuesta está dirigida contra los antígenos propios del parásito; sin embargo, también desencadena una estimulación de IgE de tipo policlonal que se cree puede influir sobre la respuesta hacia alergenios ambientales²⁹.

La importancia de las parasitosis intestinales en la patogénesis de las enfermedades respiratorias y su influencia sobre la prevalencia de la condición alérgica ha sido objeto de estudio por varios años, encontrándose en diversas ocasiones resultados contradictorios. En Venezuela, se encontró que un tratamiento anti áscaris redujo el nivel de IgE sérica total mientras que se incrementaron los niveles de IgE alergenio-específica sugiriendo que la estimulación policlonal de la producción de IgE por parásito puede disminuir la respuesta IgE específica y la reactividad alérgica³⁰. No obstante, en otro estudio realizado en Taiwán los parásitos estuvieron negativamente asociados con asma pero no mediado por la disminución de la respuesta de IgE a los alergenios³¹. Recientemente se ha propuesto

una posible explicación a estas observaciones aparentemente contradictorias, basado en el grado de infestación parasitaria y en la actividad de ciertas citoquinas antiinflamatorias, como la Interleuquina 10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), las cuales son un interesante tema de investigación en la búsqueda de alternativas químio terapéuticas para el asma en regiones tropicales donde las parasitosis son endémicas, como es el caso Santiago de Tolú.

Adicionalmente los resultados indican que existe una estrecha relación entre la sintomatología y la exposición a factores de riesgo para el asma, como son el humo del cigarrillo y la exposición al polvo casero. Estudios previos han relacionado el hábito de fumar y/o la exposición al humo del cigarrillo (fumador pasivo) con el aumento del riesgo de padecer asma^{32, 33}. Por su parte, el polvo casero es una fuente importante de alérgenos inductores de enfermedades alérgicas (sustancias de origen animal y vegetal), siendo las provenientes de los ácaros las de mayor interés para la alergología³⁴. En Cartagena, una ciudad del Caribe colombiano con características climáticas similares a las de Santiago de Tolú, una prevalencia de asma del 13%, y donde aproximadamente el 80% de los asmáticos tienen anticuerpos IgE contra ácaros domésticos, se han identificado a los ácaros *Blomia tropicalis* y *Dermatophagoides pteronyssinus* como los principales constituyentes de la acaro fauna del polvo casero con un frecuencia de 40% y 35,7%, respectivamente²⁴. Estos reportes son similares a lo encontrado en Santiago de Tolú, lo que demuestra que los alérgenos de estas especies cumplen un papel importante en la inducción de alergias en el Caribe colombiano.

BIBLIOGRAFÍA

- Worldwide Variations In The Prevalence Of Asthma Symptoms. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *European Respiratory Journal* 1998; 12: 315-335.
- Garfias, Y., et al. Avances recientes en el estudio de la inmunopatología de los padecimientos atópicos. *Revista Alergia* 2001;48 (3): 68-74.
- Abbas A., Lichtman A., Pober J. *Inmunología celular y Molecular: Mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias*. 3 ed. España. Mc Graw Hill. 1997: 330-346.
- Yach, D., et al. The global burden of chronic diseases overcoming impediments to prevention and control. *Journal American Medical Association*. 2004; 291: 2616-2622
- Balvinder K., et al. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (International study of asthma and allergies in childhood, ISSACUK). *British Medical Journal* 1997; 316 (7125): 118.
- Berhane K., et al. Sex-specific effects of asthma on pulmonary function in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 62: 1723-1730.
- Sears MR. Epidemiology Of Childhood Asthma. *Lancet* 1997; 350: 1015-1020.
- Duran-Tauleria E., Rona R. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. *Thorax* 1999; 54: 476-481.
- Aligne, C., et al. Risk factors for pediatric asthma. Contributions of poverty, race and urban residence. *American Journal of Respiratory and Clinical Care Medicine* 2000; 162: 873-877
- Perzanowski M., et al. Atopy, asthma and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya. *The Journal of Pediatrics* 2002; 140 (5): 582-588.
- Yemaneberhan H., Bekele Z., Venn A., Lewis S., Parry E., Briton J. Prevalence Of Wheeze And Asthma And Relation To Atopic In Urban And Rural Ethiopia. *Lancet* 1997; 350: 85-90.
- Palmer LJ., Celedón JC., Weiss ST., Wang B., Fang Z., Xu X. *Ascaris lumbricoides* Infection Is Associated With Increased Risk Of Child Hood Asthma And Atopic In Rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1489-1493.
- Baeza M., Albertos N. Prevalencia de asma en niños escolares de Mérida, Yucatán, México. *Revista Panamericana de Salud Pública* 1997;2 (5): 299-302.
- Carrasco E. Epidemiologic aspects of asthma in Latin America. *Chest*. 1987; 91(6): 93S-97S.
- Baluga J., Sueta A., Ceni M. Tendencia de mortalidad por asma en Uruguay :1984-2001. *Revista Medica Uruguay* 2003;19: 117-125.
- Caraballo L., Cadavid A., Mendoza J. Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Annals of Allergy , Asthma & Immunology* 1992;68 (6): 525-529.
- Caraballo L., Vergara C. Asthma mortality in Colombia. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 1998; 80 (1): 55-60.
- L. Vilorio., A. Villegas., M. Badiel., S. Herrera. Asma y Rinitis Alérgica en Preescolares en Cali. *Colombia Médica* 2003; 34(1): 1-5.

19. B. Habbick, M. Pizzichini, B. Taylor, D. Rennie, A. Senthilselvan, R. Sears. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema among children in 2 Canadian cities: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. En : Canadian Medical Association Journal. 1999; 160 (13): 1824-1828.
20. Castillo, R. Factores de riesgo de la atopía [En línea]. España: FEA sección Alergología Hospital general de Gran Canaria, Jun 19 2001. Disponible en Internet: <http://www.redalergia.com/arg/profesionales/contenidos/bibliodi/canarias/atopia.html>.
21. Etzel, R. How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. Pediatrics 2003; 112: 233-239.
22. Guía Caribe [En línea]. Sincelejo(Sucre) : Secretaría de Turismo. Gobernación de Sucre, 2003. [Citado en 8 de Noviembre 2004]. Disponible en Internet: WWW.guiacaribe.com/guiacaribe/enlinea/colombiacaribe/sucre/morrosquillo/tolu/tolu.htm.
23. American Thoracic Society Committee on Diagnosis Standards. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Respir. Dis. 1962; 85:762-8.
24. Mercado D., Puerta L., Caraballo L. Niveles De Alergenos E Ácaros En El Polvo De Habitación De Cartagena, Colombia: Biomédica. Vol. 16 (1996); P. 307-314.
25. Neffen H., Fernandez-Caldas E., Predolini N., Trudeau W., Sanchez-Guerra M., Lockey R. Mite sensitive and exposure in the city of Santa Fé, Argentina: Journal Investigation Allergology Clinical Immunology. Vol. 6, No.5 (1996); p. 278-282.
26. Colloff MJ., Spieksma F. Pictorial keys for the identification of domestic mites. Clin Exp Allergy 1992; 22: 823-830.
27. Platts-Mills T. The Role of Immunoglobulin E in Allergy and Asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001; 164: S1-S5.
28. Lynch N., Mendouze L., Diprisco-Fuenmayor M. Incidence of atopic disease, in a tropical environment: partial independence from intestinal helminthiasis. Journal Allergy Clin. Immunol 1984; 73: 229-233.
29. Lynch N., Palenque M., Hagel I., Diprisco M. Clinical improved of asthma after antihelminthic treatment in a tropical situation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1997; 56: 50-54.
30. Lynch N., Hagel I., Palenque M., Diprisco M., Escudero J., Corao L., Sandia J. Relationship between helminthic infection and IgE response atopic and nonatopic children in tropical environment. Journal Allergy Clin. Immunol 1998; 101 (2): 217-221.
31. Huang S., Tsai P., Yeh Y. Negative association of enterobius infestation with asthma and rhinitis in primary school children in Taipei. Clin. Exp. Allergy. 2002; 32: 1029-1032.
32. Savage-Brown A., Mannino DM., Redd SC. Lung disease and asthma severity in adults with asthma: data from the Third National Health and Nutrition Examination. J Asthma. 2005 Jul-Aug;42(6):519-23.
33. Lannero E., Pershagen G., Wickman M., Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). Respir Res. 2006; 7(1):3.
34. MORENO, L.; CARABALLO, L. y PUERTA, L. Importancia médica de los alérgenos de ácaros domésticos. Biomédica 1995; 15: 93-103.