



ARTÍCULO ORIGINAL

Modelo de regresión logística binaria para el cálculo de riesgo de asma en Pinar del Río

Binary logistic regression model for calculating asthma risk in Pinar del Río

Odalys Orraca Castillo¹✉ , **María Amparo León Sánchez**² , **Miladys Orraca Castillo**³ , **Roberto Lardoeyt Ferrer**⁴ , **Carlos Alfredo Miló Valdés**⁵ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Pinar del Río "Hermanos Saíz Montes de Oca". Pinar del Río, Cuba.

³Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba

⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Finlay-Albarrán". La Habana, Cuba

⁵Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 4 de octubre de 2021

Aceptado: 5 de octubre de 2021

Publicado: 30 de octubre de 2021

Citar como: Orraca Castillo O, León Sánchez MA, Orraca Castillo M, Lardoeyt Ferrer R, Miló Valdés CA. Modelo de regresión logística binaria para el cálculo de riesgo de asma en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citada fecha de acceso]; 25(5): e5301. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/e5301>

RESUMEN

Introducción: se evidencian progresos metodológicos hacia la optimización de los diseños de estudio y métodos analíticos en las interacciones genoma-ambiente en el asma, entre ellos los modelos de regresión logística.

Objetivo: determinar un modelo de regresión logística binaria para identificar el riesgo de asma en pacientes pediátricos.

Métodos: se realizó un estudio observacional, analítico, de casos y controles en pacientes asmáticos en la provincia de Pinar del Río, Cuba, en el periodo 2015-2019. La muestra quedó constituida por 735 casos, estableciendo una proporción de casos/controles de 1:2. A partir de las variables genéticas, infecciosas y ambientales se realizó un modelo de regresión logística binaria.

Resultados: se comprobó estadísticamente la correspondencia entre los valores reales y pronosticados de la variable dependiente ($p=0,602$). El R^2 de Nagelkerke indicó que los predictores utilizados explican el 87 % de la variabilidad de la variable dependiente. El modelo estimado clasificó correctamente el 94 % de los casos, con una sensibilidad del 93 % y una especificidad de 95 %. El modelo resultó del empleo de 11 variables, de ellas, cuatro correspondieron a los antecedentes familiares de asma, cuatro a variables infecciosas y tres variables ambientales.

Resultados: se comprobó estadísticamente la correspondencia entre los valores reales y pronosticados de la variable dependiente ($p=0,602$). El R^2 de Nagelkerke indicó que los predictores utilizados explican el 87 % de la variabilidad de la variable dependiente. El modelo estimado clasificó correctamente el 94 % de los casos, con una sensibilidad del 93 % y una especificidad de 95 %. El modelo resultó del empleo de 11 variables, de ellas, cuatro correspondieron a los antecedentes familiares de asma, cuatro a variables infecciosas y tres variables ambientales

Conclusiones: el análisis multivariado permitió la conformación de un modelo para el cálculo de la probabilidad de asma a partir de la utilización de las tablas de riesgo en Pinar del Río, lo que conduce a la implementación de la medicina personalizada y el perfeccionamiento de la medicina preventiva en la atención primaria de salud.

Palabras clave: Asma; Factores de Riesgo; Regresión Logística; Análisis Multivariado.

ABSTRACT

Introduction: there is evidence of methodological progress towards the optimization of study designs and analytical methods in genome-environment interactions in asthma, including logistic regression models.

Objective: to determine a binary logistic regression model to identify the risk of asthma in pediatric patients.

Methods: an observational, analytical, case-control study was conducted in asthmatic patients in Pinar del Río province, Cuba, in the period 2015-2019. The sample comprised 735 cases, establishing a ratio of cases/controls of 1:2. From the genetic, infectious and environmental variables, a binary logistic regression model was completed.

Results: the correspondence between the current and predicted values of the dependent variable was statistically proven ($p=0.602$). Nagelkerke's R^2 indicated that the predictors used explained 87% of the variability of the dependent variable. The estimated model correctly classified 94% of the cases, with a sensitivity of 93% and a specificity of 95%. The model resulted from the use of 11 variables, of which four corresponded to family history of asthma, four to infectious variables and three to environmental variables.

Conclusions: the multivariate analysis allowed designing a model for the calculation of the probability of asthma using the tables of risks in Pinar del Río, which leads to the implementation of personalized medicine and the improvement of preventive medicine in primary health care.

Keywords: Asthma; Risk Factors; Logistic Regression, Multivariate Analysis.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad compleja, el desarrollo de sus fenotipos depende de la acción aditiva de genes vinculado a factores ambientales e infecciosos. Cada fenotipo no se corresponde con un único endotipo, lo que complejiza aún más el entendimiento de este trastorno inmunitario.⁽¹⁾

Durante las últimas tres décadas, se han utilizado diferentes métodos estadísticos con la realización de más de mil estudios genéticos para descubrir las variantes genéticas responsables del riesgo de asma.⁽²⁾ Desde el siglo XIX, donde emerge el concepto de interacción genoma-ambiente, varios estudios epidemiológicos se limitan a genes candidatos y exposiciones candidatas. A partir de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se definen variantes alélicas que se correlacionan con diferentes factores ambientales. Estas investigaciones intentan exponer el papel de los factores ambientales y genéticos, y su interacción en la aparición del asma.⁽³⁾

Se evidencian progresos metodológicos hacia la optimización de los diseños de estudio y métodos analíticos en las interacciones genoma-ambiente. Las interacciones se complejizan con los hallazgos de otros estudios que muestran cómo los microbios del intestino y las vías respiratorias contribuyen al asma.⁽⁴⁾

Las interacciones genético-ambientales que se evalúan con mayor frecuencia en el asma incluyen la exposición al tabaquismo durante la vida temprana y durante toda la vida, los contaminantes del aire exterior, las exposiciones en interiores, el entorno agrícola y las exposiciones microbianas.^(4,5) Otros estudios examinan los genes implicados en las defensas antioxidantes, la desintoxicación, la inflamación, la inmunidad innata, el desarrollo pulmonar y la función epitelial.⁽³⁾ Sin embargo, se observan pocas investigaciones con enfoque familiar.⁽⁴⁾

En los últimos años se incrementa la utilización de métodos estadísticos con salto cualitativo en el campo de la investigación en salud. La relación entre la estadística y la investigación sanitaria contribuye al desarrollo de ambas ramas. Ante nuevas preguntas de investigación los estadísticos responden con nuevos modelos. Un ejemplo lo constituye el modelo de regresión logística para realizar diferentes tipos de estudios: de seguimiento, cálculo de riesgo, entre otros. De manera que, desde inicios del presente siglo la regresión logística se ha convertido en el método multivariante más utilizado en el ámbito de la investigación en salud.⁽⁶⁾

De ello, derivan las múltiples aplicaciones de esta técnica en investigaciones epidemiológicas y en particular en las relacionadas con los estudios de interacción genoma-ambiente en el asma para el cálculo de riesgo.⁽⁵⁾ Se desarrolló la presente investigación con el objetivo de determinar un modelo de regresión logística binaria para identificar el riesgo de asma en pacientes pediátricos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, de casos y controles en pacientes asmáticos en la provincia de Pinar del Río, Cuba, en el periodo 2015-2019. El universo de estudio lo conformaron los pacientes asmáticos de la provincia. La muestra la constituyeron 735 pacientes pediátricos con diagnóstico de asma en edades comprendidas entre cinco y 18 años, procedentes de las 11 cabeceras municipales de la provincia. Se seleccionaron 1 470 controles (pacientes pediátricos sin antecedentes patológicos personales de alergia), apareados por edad y sexo, de la misma población que dio origen a los casos, se estableció una proporción de casos/controles de 1:2.

En el estudio se excluyeron aquellos pacientes que resultaron familiares de otro ya incluido en el estudio, pacientes con otras enfermedades crónicas, genéticas monogénicas o cromosómicas y aquellos que no desearon participar en la investigación.

Para la obtención de la información se aplicó un cuestionario heteroadministrado para la determinación de las variables de interés. Se estudiaron las variables antecedentes patológicos familiares de asma, antecedentes patológicos personales de infecciones, antecedentes patológicos personales de infecciones respiratorias, antecedentes patológicos personales de infecciones en piel y factores ambientales (pre/perinatales, postnatales, domiciliarios y alimentarios)

A partir de las variables genéticas, infecciosas y ambientales se realizó un modelo de regresión logística binaria. En el procesamiento se utilizaron los métodos de selección hacia adelante, el método de Wald y se simularon 1 000 muestras. Se incluyeron en la modelación aquellas variables para las cuales el Odds Ratio (OR) con la variable dependiente resultó significativa y las correspondientes interacciones entre ellas. Se consideró la tabla de clasificación final, y la prueba de Hosmer-Lemeshow con el objetivo de demostrar la calidad del modelo propuesto. Se propuso el siguiente modelo matemático:

$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k)}}$$

La investigación recibió la aprobación del Consejo Científico y Comité de Ética de la institución. Se respetó la confidencialidad de la información obtenida empleada solo para fines científicos. Se respetaron los principios de la bioética según lo establecido en la declaración de Helsinki para la realización de estudios investigativos en seres humanos.

RESULTADOS

Se comprobó estadísticamente la correspondencia entre los valores reales y pronosticados de la variable dependiente, mediante el uso de la prueba Chi Cuadrado de Hosmer y Lemeshow, con un valor de $p=0,602$.

El valor del R^2 de Nagelkerke indicó que los predictores utilizados explican el 87 % de la variabilidad de la variable dependiente. El modelo estimado clasificó correctamente el 94 % de los casos, con una sensibilidad del 93 % y una especificidad de 95 %.

El modelo resultó del empleo de 11 variables, de ellas, cuatro correspondieron a los antecedentes familiares de asma, cuatro a variables infecciosas y tres variables ambientales. (Tabla 1)

Tabla 1. Modelo de regresión logística en el asma. Variables en la ecuación en paso 3, Wald hacia delante. Pinar del Río, periodo 2015-2019

Paso	Variables	β	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(β)	IC para Exp (β)	
								Inferior	Superior
1	Neumonía intersticial (A)	2,037	0,293	48,491	1	0,000	7,670	4,323	13,608
	Parasitismo (B)	1,051	0,237	19,638	1	0,000	2,861	1,797	4,554
	Familiares de I grado (C)	2,042	0,239	73,151	1	0,000	7,706	4,826	12,305
	Madre (D)	1,215	0,328	13,724	1	0,000	3,369	1,772	6,406
	Abuelos (E)	1,323	0,250	27,980	1	0,000	3,756	2,300	6,133
	Primos hermanos paternos (F)	4,679	0,440	112,858	1	0,000	107,666	45,412	255,261
	No lactancia materna exclusiva (G)	6,429	0,426	227,368	1	0,000	619,758	268,710	1 429,425
	Palomas (H)	1,737	0,458	14,379	1	0,000	5,683	2,315	13,949
	Infecciones respiratorias (I)	1,921	0,245	61,323	1	0,000	6,826	4,221	11,039
	Infecciones en piel (J)	1,383	0,213	42,286	1	0,000	3,985	2,627	6,046
	Tabaquismo pre-perinatal (K)	0,436	0,212	4,247	1	0,039	1,547	1,022	2,343
	Constante	-9,790	0,586	279,152	1	0,000	0,000	0	0

Leyenda: β: coeficiente de cada variable independiente en el modelo logístico. Exp(β): exponencial del coeficiente β (OR)

En el caso que se cumpla la existencia de las variables resultantes del modelo, existe una probabilidad del 99,99 % de tener asma, como demuestra el siguiente cálculo.

El cálculo de la probabilidad de asma a partir de las variables resultantes en el modelo de regresión se muestra a continuación:

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1 + e^{-(-9,79+2,04A+1,05B+2,04C+1,22D+1,32E+4,68F+6,43G+1,74H+1,92I+1,38J+0,44K)}}$$

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1 + e^{-(-9,79+2,04+1,05+2,04+1,22+1,32+4,68+6,43+1,74+1,92+1,38+0,44)}}$$

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1 + e^{-(14,47)}}$$

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1 + 5,197^{-7}}$$

$$P_{(AB)} = \frac{1}{1,0000005197}$$

$$P_{(AB)} = 0,99999948029293451363560163956185$$

DISCUSIÓN

Los conceptos de heredabilidad y correlación genética provienen de la teoría de la herencia para rasgos cuantitativos que se supone con distribución normal.⁽⁴⁾ Sin embargo, la extensión a rasgos binarios como el asma, requiere la modificación de este modelo para su uso en un marco de regresión logística.

La evidencia de los antecedentes familiares de asma como factor de riesgo de naturaleza genética, denota que pudieran existir polimorfismos génicos con diferentes grados de penetrancia. Estos, formarían parte de la carga genética que heredan los casos afectados de las familias donde se segregan dichos genes (predisposición genética).⁽⁷⁾

El hecho de tener como antecedente un familiar de primer grado con asma, condiciona un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad. En la medida que disminuye la proporción de genes a compartir del caso índice o propósito con respecto al tipo de familiar, el riesgo de presentar la enfermedad disminuye. Los resultados de la presente sugieren mayor predisposición al asma en aquellos pacientes cuyas madres presentan la enfermedad con respecto a la presencia en los padres. Se investiga acerca de su contribución al origen del asma,^(1,8,9) sin embargo, no se registra este tipo de análisis estadístico para los estudios de antecedentes familiares. De igual forma, se ha estudiado el papel de los primos paternos,⁽⁸⁾ resultado que coincide con los resultados del modelo generado en la presente investigación.

La evidencia científica sugiere la influencia de las infecciones en la etiología del asma,⁽¹⁰⁾ aunque resulta difícil demostrar una relación de causalidad entre las infecciones respiratorias y cambios epigenéticos que predispongan al desarrollo de una respuesta inmune dirigida predominantemente por linfocitos Th2.⁽¹¹⁾ En un estudio de casos y controles realizado en niños de diferentes edades en Pinar del Río, se identificó una elevada asociación entre infecciones respiratorias agudas y la prevalencia del asma.⁽¹²⁾

Se ha sugerido una relación entre el asma y la infección por *Staphylococcus aureus*, identificada mediante el estudio de enterotoxinas de este microorganismo. Durante la colonización, las enterotoxinas A y B incrementan la severidad del asma hasta cuatro veces, al estimular la producción de IgE. De forma similar ocurre para los niveles de eosinófilos, IL-5 y cys-leucotrienos.⁽¹³⁾ Se sugiere, además, que las enterotoxinas B inhiben a las células T reguladoras, por lo que hay una deficiencia en el control de los procesos inflamatorios, lo que contribuye a la sensibilización por antígenos aéreos y aumenta la severidad del asma.⁽¹⁴⁾

Piedra Rivas⁽¹⁵⁾ identificó que la no lactancia materna constituye un factor de riesgo para el desarrollo del asma, pues la lactancia materna exclusiva es un factor protector para el asma, y reduce el riesgo en un 27 %.

La leche materna contiene múltiples factores que modulan y promueven el desarrollo del sistema inmunitario infantil. Estos factores incluyen inmunoglobulinas tales como la IgA secretora, proteínas antimicrobianas (CD14), citocinas, y ácidos grasos. Además de proporcionar protección contra infecciones que pueden promover la enfermedad atópica, la lactancia materna también promueve el establecimiento de la microbiota intestinal que puede proteger contra la enfermedad atópica.⁽¹⁶⁾

La ablactación temprana como factor de riesgo se relaciona con el consumo temprano de leche de vaca,⁽⁹⁾ que constituye un alérgeno conocido para el desarrollo de la enfermedad alérgica por su alto contenido de proteínas heterólogas capaces de sensibilizar al niño.⁽¹⁷⁾ Además, la leche de vaca interfiere en la absorción de hierro, que supone un factor de riesgo para desarrollar asma.⁽¹⁸⁾

La exposición al humo del tabaco durante el embarazo y en los primeros años de vida tiene impacto sobre la morbilidad respiratoria, y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas,⁽¹³⁾ en especial en la etapa prenatal e infancia temprana.⁽¹⁵⁾ La exposición tanto al humo del tabaco como a la contaminación ambiental conlleva a la hipermetilación del gen IFN γ en los linfocitos T, y de FoxP3 en los linfocitos T reguladores, en comparación con la exposición aislada al humo del tabaco.^(9,11)

Las faneras de animales como las aves, pueden sensibilizar a los niños. La exposición a estas fuentes alérgicas en el primer año de vida incrementa el riesgo de desarrollar asma antes de los once años de edad. La sensibilización a plumas y especialmente las deyecciones de aves son muy sensibilizantes, y pueden originar alveolitis extrínseca mediada por IgG.⁽¹⁹⁾

Como la expresión fenotípica del asma deriva de la interacción genoma-ambiente, se considera que los estudios de análisis de múltiples fenotipos, a través de métodos multidimensionales y multivariados, pueden mejorar el poder estadístico para identificar genes pleiotrópicos. Aunque se proponen un número de métodos multivariados, se necesitan mejoras para integrar la información de varios tipos de datos, incluyendo los "ómicos". Con ello, se puede proveer estimados robustos hacia este tipo de diseño.⁽²⁰⁾

Es necesario el estudio de otros niveles parentales que permitan la generalización de los resultados de la presente. Los resultados encontrados muestran la necesidad de realizar estudios para identificar la predisposición genética de las familias afectadas. Este hallazgo es suficiente y útil para encauzar medidas de prevención en sujetos sanos con familiares afectados.

Se concluye que el análisis multivariado permitió la conformación de un modelo para el cálculo de la probabilidad de asma, a partir de la utilización de las tablas de riesgo en Pinar del Río, lo que conduce a la implementación de la medicina personalizada y el perfeccionamiento de la medicina preventiva en la atención primaria de salud.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Fuentes de Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación

Contribución de Autoría

OAC: se encargó de la conceptualización.

MALS: se encargó de la asesoría.

Todos los autores participaron en la investigación, redacción – borrador inicial, redacción – revisión y edición.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5301

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz-López F. Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica. Rev Alerg México [Internet]. 2019 [citado 06/04/2021]; 66(3): 361-5. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v66i3.596>
2. Bae DJ, Jun JA, Chang HS, Park JS, Park CS. Epigenetic changes in asthma: Role of DNA CpG methylation. Tuberc Respir Dis (Seoul) [Internet]. 2020[citado 06/04/2021]; 83(1): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953489/>
3. Castro-Rodríguez JA, Krause BJ, Uauy R, Casanello P. Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016[citado 06/04/2021]; 87(2): 88-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.02.006>
4. Morales E, Duffy D, Turner S. Genetics and Gene-Environment Interactions in Childhood and Adult Onset Asthma. Front Pediatr [Internet]. 2019[citado 06/04/2021]; 7: 499. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00499>
5. Nunes G, Costa DO, Alexandrina C, Santos J, Strina A, Genser B, et al. Genetic variants in 17q12-21 locus and childhood asthma in Brazil: Interaction with Varicella zoster virus seropositivity. Gene [Internet]. 2019[citado 06/04/2021]; 715: 143991. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.143991>
6. Bijanzadeh M, Ramachandra N. An understanding of the genetic basis of asthma. Indian J Med Res [Internet]. 2011[citado 06/04/2021]; 134(2): 149-161. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181014/>
7. Lantigua A. Introducción a la Genética Médica. 2da Ed. La Habana: ECIMED; 2011. 421 p.
8. Barnes KC. Genes and Atopic Phenotypes [Internet]. Allergy, Immunity and Tolerance in Early Childhood: The First Steps of the Atopic March. Elsevier Inc. 2016[citado 06/04/2021]. 113-131 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-420226-9.00008-5>
9. Ordóñez Vásquez S. Factores de riesgo más frecuente de asma bronquial en pacientes de 1 a 14 años de edad, hospitalizados en el servicio de pediatría del hospital general San Francisco, en el periodo de enero 2017 a diciembre 2018 Pontificia Universidad Católica del Ecuador [Internet]. 2019[citado 06/04/2021]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/17241>
10. Saffron AG, Willis-Owen, William OC, Cookson, Moffatt MF. The Genetics and Genomics of Asthma. Genom Hum Genet [Internet]. 2018[citado 06/04/2021]; 19: 223-48. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-genom-083117-021651>
11. Arias LC, López MC. Epigenética y asma. Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid[Internet]. 2016 [citado 06/04/2021]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/18233>
12. Orraca O, Navarro E, Quintero W, Blanco TM, Rodríguez LR. Frecuencia de infecciones respiratorias agudas en niños y adolescentes con asma de la provincia de Pinar del Río. MEDISAN[Internet]. 2018[citado 06/04/2021];22(1):33-9. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192018000100005&lng=es&nrm=iso

13. Bush A. Cytokines and Chemokines as Biomarkers of Future Asthma. *Front Pediatr* [Internet]. 2019[citado 06/04/2021]; 7: 72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434699/>
14. Brown AF, Leech JM, Rogers TR, McLoughlin RM. Staphylococcus aureus colonization: Modulation of host immune response and impact on human vaccine design. *Front Immunol* [Internet]. 2013[citado 06/04/2021]; 4: 507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884195/>
15. Piedra Rivas M. Factores de riesgo asociados al asma severa en pacientes pediátricos hospitalizados en UCIP del Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2015 [Internet]. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2017. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/8295>
16. Rodríguez Aviles DA, Barrera Rivera MK, Tibanquiza Arreaga L del P, Montenegro Villavicencio AF. Beneficios inmunológicos de la leche materna. *Reciamuc* [Internet]. 2020[citado 06/04/2021];4(1):93-104. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/440>
17. Orraca O, Orraca M, Lardoeyt R, Navarro E, Quintero W, Blanco TM, et al. Factores genéticos del asma bronquial en pacientes con edad pediátrica en Pinar del Río. *Rev Ciencias Médicas*[Internet]. 2017[citado 06/04/2021];21(3):305-11. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000300003
18. García Sanchez CA. Anemia como factor de riesgo para asma bronquial. Centro médico naval Cirujano Mayor Santiago Távara 2019 [Internet]. Universidad de San Martín de Porres; 2019. Disponible en: <http://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/4498>
19. Padreca A, Silva D, Nakamatsu BY, Victor JR. Exposição doméstica a cães e gatos não influi na prevalência ou padrão de alergias respiratórias. *Atas Saúde Ambient* [Internet]. 2020[citado 06/04/2021]; 8:148-59. Disponible en: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ASA/article/view/2277>
20. Lee JU, Kim JD, Park CS. Gene-environment interactions in asthma: Genetic and epigenetic effects. *Yonsei Med J* [Internet]. 2015[citado 06/04/2021]; 56(4): 877-86. Disponible en: <https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2015.56.4.877>