

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL COMO FACTOR DE RIESGO DE ASMA EN
NIÑOS**

AUTORA: SINDY ISABEL SAMILLÁN QUIROZ

ASESORA: SILVIA ÚRSULA REVOREDO LLANOS

**Trujillo – Perú
2020**

MIEMBROS DEL JURADO

.....
Dr. José Antonio Nombera Lossio
PRESIDENTE

.....
Dr. Segundo Luis Zavaleta Medina
SECRETARIO

.....
Dr. Angel Pedro Ruiz Mendez
VOCAL

DEDICATORIA

A mi madre, Mirian, la cual amo con todo mi ser y considero la mejor mujer del mundo, sin ella no hubiera logrado ser lo que soy.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por ser un apoyo emocional constante y brindarme todo su aprecio, cariño y alentarme día a día.

A mi asesora, Dra. Silvia Revoredo Llanos, por su paciencia y dedicación en las correcciones pertinentes para la realización de este artículo.

A mis amigos y cada persona que fue parte de este bonito camino que la carrera me brindó, fueron unos años que nunca olvidaré.

ÍNDICE

Resumen	01
Abstract	02
Introducción	03
Cuerpo	05
- Panorama epidemiológico actual de la hiperbilirrubinemia neonatal		05
- Mecanismos fisiopatológicos de la hiperbilirrubinemia neonatal		06
- Panorama epidemiológico actual del asma en niños		13
- Mecanismos fisiopatológicos del asma en niños		15
- Ictericia neonatal y asma bronquial en niños: mecanismos fisiopatológicos		20
Conclusiones	28
Referencias Bibliográficas	29

I. RESUMEN

Objetivo: Determinar mediante la revisión de la evidencia si la hiperbilirrubinemia neonatal (HN) es factor de riesgo de asma en niños. **Material y Métodos:** Se llevó a cabo un artículo de revisión narrativa con la finalidad de poder desarrollar el objetivo planteado. Realizamos una búsqueda estructurada de la literatura científica en inglés, persa y español en PubMed, Science Direct y EBSCO Host, la cual fue complementada con la búsqueda manual de investigaciones. Luego de la exclusión de editoriales, cartas al editor, ensayos y artículos de opinión, fueron seleccionados 123 artículos. Los términos MESH utilizados fueron, ASMA INFANTIL, HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL y RIESGO. **Resultados:** Se encontró un panorama epidemiológico mundial variable y una etiología multifactorial para HN y asma infantil (AI), siendo la HN severa y la crisis asmática los estados relacionados a mayor morbilidad. La mayor parte de la evidencia científica encontró asociación entre HN y AI, siendo establecida la condición de riesgo en pocos estudios. Por otro lado, la participación en común del gen de la glutatión – S – transferasa (GST) para ambos escenarios patológicos podría actuar como un confusor de los resultados hallados. **Conclusión:** La hiperbilirrubinemia neonatal (HN) como factor de riesgo de asma en niños no es absolutamente concluyente, dejando entrever que aún se requiere mayores investigaciones a fin de poder determinar causalidad.

Palabras Clave: hiperbilirrubinemia neonatal, asma infantil, riesgo.

II. ABSTRACT

Objective: To determine by reviewing the evidence if neonatal hyperbilirubinemia (NH) is a risk factor for asthma in children. **Material and Methods:** A narrative review article was carried out in order to develop the stated objective. We conducted a structured search of the scientific literature in English, Farsi, and Spanish in PubMed, Science Direct, and EBSCO Host, which was complemented by a manual research search. After excluding editorials, letters to the editor, essays and opinion articles, 123 articles were selected. The MESH terms used were CHILDHOOD ASTHMA, NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA and RISK. **Results:** A variable worldwide epidemiological panorama and a multifactorial etiology were found for NH and childhood asthma (AI), with severe NH and asthma crisis being the states related to higher morbidity and mortality. Most of the scientific evidence found an association between HN and AI, the risk condition being established in few studies. On the other hand, the common participation of the glutathione-S-transferase (GST) gene for both pathological scenarios could act as a confounder of the results found. **Conclusion:** Neonatal hyperbilirubinemia (NH) as a risk factor for asthma in children is not absolutely conclusive, suggesting that further research is still required in order to determine causality.

Key Words: neonatal hyperbilirubinemia, childhood asthma, risk.

III. INTRODUCCIÓN

La bilirrubina es un antioxidante importante que circula en el sistema biológico neonatal, sin embargo, a niveles altos, puede ser tóxica para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC).¹ La hiperbilirrubinemia neonatal (HN), que clínicamente se presenta como ictericia (coloración amarilla de la piel, la esclerótica y las membranas mucosas), es una afección común y frecuentemente benigna en los recién nacidos (RN), sin embargo, es una de las principales causas de hospitalización durante la primera semana de vida.^{2,3} En algunos RN, la ictericia puede tornarse grave, progresando a encefalopatía aguda (debido a la potencial neurotoxicidad de la bilirrubina libre) y kernicterus (lesión del encéfalo por depósito de bilirrubina no conjugada en ganglios basales y núcleos del tallo cerebral), con un riesgo consecuente de muerte y, a largo plazo, alteraciones en el desarrollo neurológico.^{3,4}

El cribado universal de la HN es controvertido, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos de América (EUA) y la Academia Estadounidense de Médicos de Familia (AEMF) no han encontrado pruebas suficientes de que las pruebas de detección mejoren los resultados, sugiriendo, por otro lado, que esto podría incrementar las tasas de fototerapia, a veces de forma inapropiada.^{5,6} A pesar del avance tecnológico en el ámbito sanitario, la HN grave y sus secuelas continúan sucediendo en países industrializados, con una carga desproporcionadamente alta, persistente en países de recursos económicos bajos y medianos, principalmente debido a demoras en la administración de tratamientos efectivos que si se encuentran disponibles rutinariamente en aquellos países de ingresos altos.²

El asma es una enfermedad heterogénea crónica que condiciona la resistencia al flujo aéreo de las vías respiratorias, donde intervienen diversos tipos de células inflamatorias y múltiples mediadores que dan lugar a los mecanismos fisiopatológicos característicos de inflamación, obstrucción, hiperrespuesta bronquial y remodelado de la vía aérea.^{7,8} A nivel mundial, el asma ocupa el puesto 16 dentro de las principales causas de años vividos con discapacidad y el 28 entre las principales causas de carga de enfermedad, según se mide por años de vida ajustados por discapacidad.⁹ Es una de las enfermedades más comunes en niños, con una alta morbilidad y una mortalidad relativamente baja, en comparación con otras enfermedades crónicas; a pesar de ello, representa un problema grave para los sistemas de salud, generando altos costos en su tratamiento y una carga asistencial y social cada vez mayor.^{9,10} A pesar del conocimiento existente en cuanto a ella, su prevalencia continúa aumentando en todo el mundo, quedando aún mucho por establecer sobre su etiología.^{9,10,11}

Estudios observacionales han revelado una probable asociación entre hiperbilirrubinemia y / o fototerapia y asma infantil (AI). A la actualidad, en las investigaciones disponibles, los autores aún no han expuesto con total claridad los efectos de la HN sobre el AI y son muy escasos los estudios en nuestro país. El asma es muy común en el Perú y el mundo, es un problema de salud pública, por tal motivo se desea esclarecer relación causa-efecto de HN y AI y así contribuir al adecuado tratamiento de estos pacientes evitando complicaciones futuras, además que sirva de origen para próximos estudios realizados.

IV. CUERPO

Panorama Epidemiológico Actual de la Hiperbilirrubinemia Neonatal

La HN es un problema clínico frecuente durante el período neonatal, especialmente en la primera semana de vida.^{1,12} En los RN a término la ictericia afecta por lo menos a un 60 %, mientras que en RN pretérmino esta cifra se incrementa hasta en un 80 %, ^{2,13,14} por lo que aproximadamente alrededor de 84 – 112 millones de los 140 millones de neonatos nacidos anualmente en todo el planeta desarrollarán esta afección en las dos primeras semanas de vida ¹⁵. De cada 10 RN, al menos 1, tendrá la probabilidad de desarrollar HN con significancia clínica, resultando importante un riguroso seguimiento y tratamiento.²

Canadá notifica actualmente la mayor incidencia de ictericia neonatal (IN) en el mundo (de 1 de cada 67 000 a 1 de cada 44 000 nacidos vivos).¹⁶ La prevalencia de IN es del 55,2 % en Estados Unidos, 29 % en Nepal, 6,7 % en Nigeria y Europa reporta valores que van del 6 % al 59 %. México presenta una prevalencia de HN indirecta de 17 %, mientras que en América del Sur, Bolivia y Chile han informado prevalencias de 76,3 % y 69,2 %, y en Perú alrededor de 7 %, siendo más frecuente en el sexo masculino. Estudios retrospectivos peruanos desarrollados en Huancayo y Lima, han evidenciado prevalencias de 4,2 % y 6,03 % respectivamente.¹⁷

La encefalopatía aguda por bilirrubina (EAB) se desarrolla en uno de cada 10 000 RN, el 95 % de ellos tienen una resolución completa de los síntomas y el 5 % presenta evidencia de kernicterus al alta. El kernicterus suele producirse en 1 de cada 100 000 neonatos.⁵ Slusher et al ¹⁸, encontraron que África presenta la mayor incidencia de ictericia neonatal severa (INS) por cada 100 000 nacidos vivos con 6678 (6034 to 7385) y la menor en Europa

con 37 (17 – 80); sólo en 2 de los estudios evaluados se proporcionaron estimaciones de muertes claras relacionadas con ictericia en lactantes con ictericia significativa [Reino Unido (2,8 %) e India (30,8 %)].

La IN representa 1309,3 muertes por cada 100 000 nacidos vivos y ocupa el 7º lugar a nivel mundial entre todas las causas de muerte neonatal en el período neonatal temprano (0 a 6 días). En el período neonatal tardío (7 a 27 días) la ictericia representa 187,1 muertes por 100 000 y ocupa el 9º lugar a nivel mundial, siendo la 16ª causa principal de mortalidad en niños menores de 5 años entre más de 100 causas de mortalidad infantil en todo el mundo.

2,19,20

Mecanismos Fisiopatológicos de la Hiperbilirrubinemia Neonatal

El hemo (hem, grupo hemo o ferroporfirina) es una porfirina sintetizada en la mayoría de las células, su producto catabólico es la bilirrubina.²¹ La mayor parte de la bilirrubina (75 %) proviene de la degradación de la hemoglobina de eritrocitos viejos en el sistema de fagocitos mononucleares (SFM), antes conocido como el sistema retículo endotelial (SRE), el resto (25 %) procede de otras fuentes como el catabolismo de hem libre o proteínas de hem, la mioglobina, el citocromo, el hem contenido en enzimas hepáticas, y además, la eritropoyesis ineficaz.^{21,22} Mediante catalización por la hemo oxigenasa, el hemo es transformado en biliverdina, siendo el Fe^{2+} y el monóxido de carbono (CO) los otros productos que resultan de esta reacción bioquímica.²³ Luego, catabolizado por la biliverdina reductasa, la biliverdina es convertida en bilirrubina.²³⁻²⁶

La bilirrubina en el agua es escasamente soluble, por ello, ligada a la albúmina sérica, es fácilmente transportada en la circulación hacia el hígado,²⁷ en donde, el catabolismo de la bilirrubina se da en 3 etapas: absorción hepática (la bilirrubina es eliminada de la albúmina, mediante transporte facilitado es absorbida por los hepatocitos, siendo captada por la enzima glutatión S-transferasa), conjugación con el ácido glucorónico (la bilirrubina es

conjugada por la uridín-difosfato-glucoronil-transferasa liberando uridín difosfato, dando lugar a la bilirrubina monoconjugada y biconjugada) y secreción en la bilis (por transporte activo, mediante un transportador de aniones orgánicos multiespecíficos) ^{24,27}. Al alcanzar al intestino, la bilirrubina es desconjugada mediante la β -glucuronidasa, liberando bilirrubinas a la circulación. ²⁴⁻²⁶ Intra útero la bilirrubina – albúmina fetal es captada por una albúmina de la placenta y excretada a la circulación materna, mientras que en el neonato retorna al hígado completando la circulación entero – hepática. En el adulto la bilirrubina conjugada se transforma en urobilinógeno y urobilina por la flora intestinal, siendo excretada por las deposiciones. ²⁷

En el RN el metabolismo de la bilirrubina se encuentra incrementado debido a que el eritrocito presenta un mayor volumen que en el adulto (gran masa eritrocitaria) y una vida media más corta (120 días en adultos, 90 días en RN a término y 70 días en RN prematuros), siendo la mayor fuente de bilirrubina procedente de la degradación de la hemoglobina; en la eritropoyesis inefectiva los glóbulos rojos no logran ser liberados, constituyendo otra fuente para este proceso bioquímico. ²⁷ Otros procesos neonatales de este patrón conductual se sustentan en la inmadurez, la cual es un común denominador para el hígado, las proteínas que captan la bilirrubina de la albúmina y la glucuroniltransferasa y los mecanismos de excreción biliar. La escasa flora microbiana intestinal genera un lento proceso de conversión de la bilirrubina a estercobilina; además, existe una mayor concentración de glucuronidasa, dando lugar a la liberación de más bilirrubina en el intestino, la cual ingresa a la circulación enterohepática. ^{27,28}

Se considera HN cuando el valor sérico de bilirrubina es mayor al percentil 95 para la edad y en general, se considera severa cuando estos niveles son mayores a los 20 o 25 mg/dl.

La etiología de la HN es multifactorial (demográfica, biológica, laboratorial y clínica). El reconocimiento de estos factores de riesgo y su perfil epidemiológico resulta útil para la detección temprana y el tratamiento eficaz de los lactantes con ictericia grave o en riesgo de padecerla, dentro de ellos los más frecuentes son: la prematuridad, la enfermedad hemolítica, la infección perinatal y la lactancia materna exclusiva.^{1,2,5,19,31}

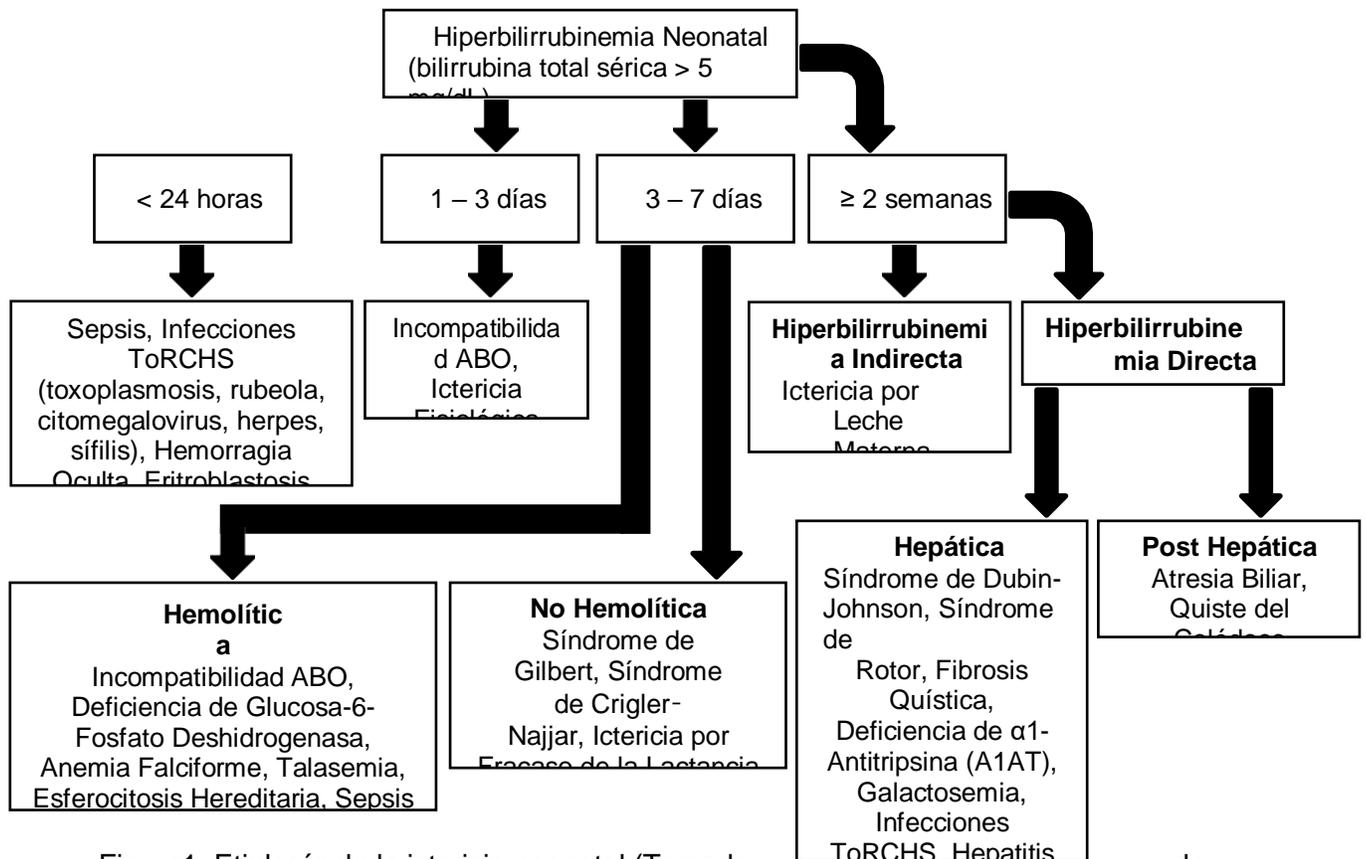


Figura1. Etiología de la ictericia neonatal (Tomado de Rahman et al²⁸).

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa incluyen: cefalohematoma o hematomas relevantes, prematuridad, lactancia materna exclusiva (en especial lactancia materna fallida y / o pérdida de peso de 8 % a 10 %), anemia isoimmune u otra anemia hemolítica y un hermano con antecedentes de IN. Además de la hiperbilirrubinemia, la edad gestacional mucho más temprana (prematuridad), la hemólisis, la sepsis y el bajo peso al nacer se asocian con el desarrollo de encefalopatía por bilirrubina.

Menos del 5 % de los RN a término sanos con un nivel de bilirrubina total sérica > 30 mg/dL

(513,1 µmol/L) desarrollaron encefalopatía aguda por bilirrubina o kernicterus. ^{2,14,18,32,33}

Factores Genéticos	Factores Maternos	Factores Perinatales	Factores Neonatales	Otros Factores y Marcadores de Riesgo
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome de Gilbert. ▪ Síndrome de Crigler–Najjar. ▪ Síndrome de Alagille. ▪ β-talasemia. ▪ Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. ▪ Polimorfismo de la bilirrubina glucuronosiltransferasa. ▪ Deficiencia de piruvato quinasa. ▪ Defectos estructurales de los eritrocitos (incluidas: esferocitosis y eliptocitosis hereditarias). ▪ Galactosemia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Raza o grupo étnico (asiáticos o negros). ▪ Historia familiar de ictericia severa. ▪ Primiparidad. ▪ Embarazo adolescente. ▪ Diabetes. ▪ Incompatibilidad Rhesus. ▪ Incompatibilidad ABO. ▪ Uso de medicamentos durante el trabajo de parto (incluidas: oxitocina, prometazina y bupivacaina). ▪ Lactancia materna exclusiva. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modo de parto (nalgas vs vértice, instrumentación). ▪ Traumatismo al nacimiento (cefalohematoma o hematomas importantes, extravasación). ▪ Asfixia al nacer. ▪ Pinzamiento tardío del cordón. ▪ Infecciones congénitas (incluidos citomegalovirus y sífilis). ▪ Sepsis. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sexo masculino. ▪ Prematuridad o bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional. ▪ Hipotiroidismo. ▪ Policitemia. ▪ Hipoglicemia. ▪ Baja ingesta de leche materna, deshidratación o pérdida de peso. ▪ Ictericia de la leche materna. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hermano anterior recibió fototerapia o exanguinotransfusión. ▪ Concentración de bilirrubina sérica total o bilirrubina transcutánea antes del alta en la zona de alto riesgo. ▪ Uso de agentes hemolíticos (p. ej., productos a base de naftaleno o mentol) en grupos de población deficientes de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. ▪ Deficiencia de folato. ▪ Aflatoxinas. ▪ Hipotermia. ▪ Nacimiento fuera de un centro de salud.

Tabla 1. Factores de riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal grave (Tomado de Olusanya et al ²).

Variable	Puntaje
Peso al nacer: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2000 – 2500 g. 	0

▪ 2501 – 3000 g.	3
▪ 3001 – 3500 g.	6
▪ 3501 – 4000 g.	9
▪ 4001 – 4500 g.	12
▪ 4501 – 5000 g.	15
Uso de oxitocina durante el parto.	4
Parto asistido con fórceps con ventosa (Vacuum).	4
Alimentación con pecho y biberón.	4
Lactancia materna exclusiva.	5
Edad gestacional < 38 semanas.	5

Tabla 2. Puntuación de riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal (Tomado de Muchowski ⁵).

Nota: Una puntuación total de 8 o más sugiere un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia; se debe obtener el nivel de bilirrubina sérica total o bilirrubina transcutánea.

Existen varios tipos de HN, la clasificación más completa es la establecida por Ullah et al ¹ y Mishra et al ³⁴: ictericia fisiológica (IF), ictericia patológica, ictericia debida a la lactancia o la leche materna e ictericia hemolítica, incluyendo además 3 subtipos por incompatibilidad del factor Rh, incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO e ictericia asociada con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (deficiencia de G6PD).

La IF es la HN más frecuente, se le atribuye a la inmadurez fisiológica neonatal para el manejo del incremento de la producción de bilirrubina, por lo general no tiene repercusiones graves. Anomalías del neurodesarrollo, como la atetosis, la pérdida de la audición y, raras veces, déficits del intelecto, se ha asociado a un elevado nivel tóxico de bilirrubina. ^{1,28,34,35}

La ictericia visible suele ser evidente entre las 24 y 72 horas de nacido, en el neonato a término la duración máxima es de una semana (pico: 4° - 5° día) y, en el pretérmino, no mayor a las 2 a 3 semanas (pico: 7° día). ^{1,36}

La bilirrubina no conjugada es la forma predominante y, por lo general, su nivel sérico es inferior a 15 mg/dL.³⁶ El nivel de bilirrubina sérica total (BST) se incrementa en los RN a término hasta un pico de 6 a 8 mg/dL a los 3 días de edad y luego disminuye (un aumento a 12 mg/dL se encuentra dentro del rango fisiológico); en RN prematuros, el pico puede ser de 10 a 12 mg/dL en el quinto día de vida, con un posible aumento a más de 15 mg/dL sin ninguna anomalía específica del metabolismo de la bilirrubina. Se considera que valores inferiores a 2 mg/dL no se observan hasta el mes de vida extrauterina en RN prematuros y a término.³⁴

Las causas de la IF son: mayor producción secundaria al mayor catabolismo eritrocitario (mayor volumen de eritrocitos y tiempo de vida corta, incremento de la eritropoyesis eficaz), aumento de la circulación enterohepática (altos niveles de β -glucuronidasa intestinal, menor número de bacterias intestinales y del movimiento intestinal), inmadurez enzimática (disminución de la actividad de la uridilfosfogluconiltransferasa), captación defectuosa de bilirrubina a partir del plasma (menor cantidad de ligandinas y la unión de éstas a otros aniones) y reducción de la excreción hepática de la bilirrubina.^{27,36-38}

La ictericia patológica (IP) sucede en las 24 primeras horas de vida, cuando los valores de BST superan los valores fisiológicos de (> 5 mg/dL el primer día de vida en el RN a término, > 10 mg/dL el segundo día o > 12 – 13 mg/dL a partir de entonces).^{34,36,39} Toda elevación de BST > 17 mg/dL debe considerarse patológica; además, debe ser evidente la presencia de ictericia clínica más allá de las 3 semanas y bilirrubina conjugada (orina oscura que mancha la ropa y las heces de color claro).³⁴

Los RN con lactancia materna exclusiva (LME) presentan un patrón fisiológico de ictericia distinto en comparación con los neonatos alimentados en forma artificial (fórmula láctea), ocurre entre las 24 a 72 horas de edad, alcanzando su máximo nivel a los 5 – 15 días de vida y desapareciendo a la tercera semana de vida. Se ha reportado ictericia clínica leve en la tercera parte de los RN amamantados en la tercera semana de vida, pudiendo persistir de 2 a 3 meses después del nacimiento en algunos casos.^{1,40} La tercera parte de todos los RN amamantados presentan ictericia clínica leve en la tercera semana de vida, la cual, en algunos casos, puede persistir hasta el segundo o tercer mes de vida.³⁴

En la ictericia debido a la lactancia materna (ILM), algunos mecanismos patológicos han sido relacionados con ciertos factores de la leche materna, dentro de ellos, niveles elevados de β – glucuronidasa (incrementa la circulación entero – hepática de la bilirrubina) o un mayor contenido de grasas (lipasas, dificultando la excreción hepática de la bilirrubina).^{40,41} Aunque suele ocurrir con poca frecuencia, cuando las concentraciones de bilirrubina son muy elevadas dan lugar a daño cerebral, con potenciales consecuencias como: pérdida de la audición, retardo mental y trastornos del comportamiento.¹ Uno de los procedimientos importantes para controlar la ictericia en un RN término sano es incentivar a las madres para que amamenten a sus neonatos por lo menos con una frecuencia de 10 a 12 veces al día.^{34,40}

La hemólisis es la causa más importante de hiperbilirrubinemia severa durante el periodo neonatal temprano.⁴² La ictericia hemolítica (IH) por lo general es producida por incompatibilidad Rh (aloinmunización de eritrocitos maternos), incompatibilidad ABO (madre con grupo sanguíneo O y RN con grupo sanguíneo A o B) y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-FD, es la enzimopatía más común) e incompatibilidad menor

de grupo sanguíneo. ⁴²⁻⁴⁵ La esferocitosis hereditaria y las incompatibilidades de grupos menores deben tratarse de manera similar a la incompatibilidad ABO. ¹

Panorama Epidemiológico Actual del Asma en Niños

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica causada por una variedad de interacciones gen – ambiente, se manifiesta con una obstrucción variable de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial. ^{46,47} Constituye un serio problema de salud pública que afecta a todos los grupos etarios, ⁴⁸ generando la implementación de estrategias sanitarias, principalmente en el primer nivel de atención, con el objetivo de reducir el riesgo de exacerbación y complicaciones, así como para disminuir las hospitalizaciones y muertes relacionadas ⁴⁹. Su prevalencia se ha incrementado en muchos países, especialmente en niños; a pesar de que algunos países han visto declinar el número de hospitalizaciones y muertes por esta entidad, el asma aún impone una inaceptable carga de salud para los sistemas sanitarios, y para la sociedad, mediante la pérdida de productividad en el trabajo y, en especial para los niños. ⁴⁸

En todo el mundo, el asma ocupa el puesto 16 entre las principales causas de años vividos con discapacidad y el puesto 28 entre las principales causas de carga de enfermedad, alrededor de 300 millones de personas padecen asma en todo el mundo y es probable que en el 2025 otros 100 millones se vean afectados. ^{9,50} Existe una amplia variación geográfica en cuanto a prevalencia, gravedad y mortalidad del asma. Si bien la prevalencia del asma es mayor en los países de ingresos altos, la mayor parte de la mortalidad relacionada a ella ocurre en los países de ingresos medios bajos. ⁹

La incidencia y la prevalencia del asma difieren entre niños y adultos, así también, la preponderancia de la evidencia epidemiológica demuestra disparidades en la carga del asma al comparar mujeres y hombres. El asma a menudo comienza en la niñez, pero puede ocurrir en cualquier momento de la vida, desarrollando algunas personas por primera vez esta patología en la etapa adulta. Los niños prepúberes tienen una mayor incidencia, prevalencia y tasa de hospitalización por asma que las niñas de la misma edad, pero esta tendencia se invierte durante la adolescencia. Las mujeres continúan teniendo una mayor carga de asma que los hombres hasta bien entrada la quinta década de la vida. Sin embargo, esta en la carga de asma se reduce alrededor de la quinta década. La inversión sexual en la carga del asma en torno a los principales eventos reproductivos hace suponer que las hormonas sexuales pueden desempeñar un rol en la etiología del asma.⁵¹

Mattiuzzi et al⁴⁹ reportaron que en el 2017 la incidencia de asma fue de 43,12 millones de nuevos casos / año (0,56 %), mientras que la prevalencia y la mortalidad supusieron 272,68 millones de casos (3,57 %) y 0,49 millones de defunciones (0,006 %), respectivamente, determinando que en los últimos 25 años a pesar de que el número de casos de asma aumentó significativamente, los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y la mortalidad disminuyeron en forma constante. Informaron, además que la incidencia de asma alcanza su punto máximo antes de los 5 años (casi el 36 % de los casos), mientras que la prevalencia y los picos de AVAD se observan entre los 0 y los 14 años (aproximadamente 33 % y 20 % de todos los casos, respectivamente), incrementando la mortalidad con el envejecimiento (pico después de 80 años; 23,3 % de todas las defunciones). Este estudio dejó evidencia de que la carga epidemiológica y la mortalidad del asma son más elevadas en las mujeres que en los hombres y que el riesgo de morir es de 1,43 % en sujetos ≥ 80 años en comparación con el 0,03 % en niños $<$ de 5 años.

A nivel global, la incidencia y prevalencia (x 100 000) reportada, muestra que el país con más altos índices de asma es Tonga (I: 1902, P: 12095).⁴⁹

En América Latina, la prevalencia de asma también es variable, siendo su media estimada en 17 %, con fluctuaciones que van desde un 5 % en algunas ciudades de México hasta un 30 % en Costa Rica.⁵² Latinoamérica presenta una prevalencia alta de asma, en niños de 6 – 7 años la media es de 17,3 %, mientras que en el grupo etario de 13 – 14 años, 15,8 %.^{11,52} En Ecuador la prevalencia de asma en personas de 7 – 15 años es de 10,1 % (0 – 31,4 %), por otro lado, en Colombia la prevalencia de asma en niños, por autorreporte es de 24 % y por diagnóstico médico 12 %.¹¹ Un estudio realizado en Perú en adolescentes de 13 – 15 años encontró una prevalencia de asma de 12 % en Lima y 3 % en la región de Tumbes.⁵³ En la investigación de Munayco et al⁵⁴ (Ica, Perú), en niños de 5 a 14 años, la prevalencia global de asma fue de 13,5 % (IC 95 %: 8,8 – 19,8 %), predominando ligeramente en los niños < de 5 años (39 %) respecto al resto de grupos de edad (16 y 7 % para 6 a 10 y 11 a 14 años respectivamente).

Mecanismos Fisiopatológicos del Asma en Niños

El aparato respiratorio (AR) en el ser humano desempeña una labor importante, logra estructural y funcionalmente el intercambio gaseoso, así como el transporte de gases hacia los tejidos y también desde ellos mediante el sistema vascular.⁵⁵⁻⁵⁷ Además, el AR realiza funciones como equilibrio ácido – base, fonación, defensa pulmonar, metabolismo pulmonar y procesamiento de materiales bioactivos, que se llevan a cabo de distintas maneras, existiendo diferencias marcadas entre niños y adultos.^{55,58} Teniendo como límite anatómico

al cartílago cricoides, la vía aérea (VA) se clasifica en superior e inferior, siendo considerada funcionalmente como superior a la VA extratorácica e inferior a la VA intratorácica. ⁵⁵

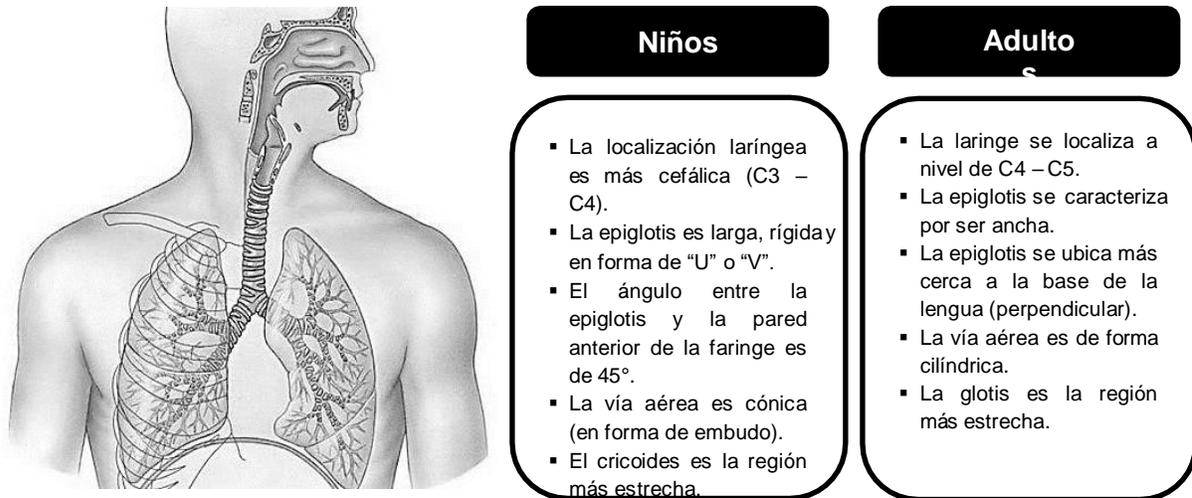


Figura 2. Diferencias entre las vías aéreas de niños y adultos (Basado en Sánchez et al ⁵⁵).

Dentro de las estructuras anatómicas que conforman la VA superior se encuentran: la nariz y las fosas nasales, la cavidad oral, la lengua y la faringe; por otro lado, la VA inferior está integrada por: la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los alveolos y los pulmones. La caja torácica, la pleura (visceral y parietal) y el espacio pleural (espacio virtual de contenido líquido que evita la fricción y permite los movimientos ventilatorios de todo el AR) se consideran estructuras anatómicas asociadas al AR. ⁵⁸ La principal función del AR es obtener oxígeno (O₂) del ambiente y proveerlo a los tejidos periféricos para la producción de energía, siendo el producto principal en este proceso metabólico aeróbico celular el dióxido de carbono (CO₂), el cual se remueve y elimina. ^{55,59}

El aire inspirado a través de la vía aérea contiene principalmente O₂, el cual es transportado por el árbol traqueobronquial hasta los alvéolos, los músculos respiratorios promueven el

flujo de aire desde el medio ambiente hacia los alveolos, bajo el control del sistema nervioso central (SNC).^{59,60} Luego, la sangre venosa procedente de los distintos tejidos corporales (que contiene principalmente CO₂) es bombeada por el ventrículo derecho (VD) hacia los pulmones, siendo en el acino alveolar (o unidad funcional) donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso al llegar a los capilares pulmonares la sangre venosa.⁵⁵⁻⁵⁸ El CO₂ se difunde al alvéolo y el O₂ a la sangre, siendo bombeada por el ventrículo izquierdo (VI) al resto de los tejidos corporales para el aporte de O₂. El aire que se elimina mediante la espiración hacia el medio ambiente contiene altos niveles de CO₂.^{55,59,60}

El intercambio gaseoso constituye un proceso dinámico continuo que incluye ventilación, difusión y perfusión tisular.^{58,59} En la VA existen diversos canales de ventilación colateral conocidos como espacios interalveolares (EIA) o poros de Köhn y canales de Lambert que comunican a los bronquiolos terminales con los alvéolos, aparecen entre los 3 y 4 años, se encuentran cubiertos por surfactante y permiten el tránsito de los macrófagos alveolares; siendo escasos en niños menores, en lactantes existe mayor riesgo de atelectasias.⁵⁵

El asma es una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías aéreas, se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica y tos que varían con el tiempo y en intensidad, junto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio, a menudo es activada por factores como ejercicio, exposición a alergenos o irritantes, cambios en el clima, o infecciones respiratorias virales.⁵⁰ Los síntomas y la limitación del flujo de aire pueden resolverse en forma espontánea o en respuesta a medicamentos, o a veces pueden estar ausentes durante semanas o meses seguidos; por otro lado, los pacientes pueden experimentar exacerbaciones asmáticas que pueden poner en peligro la vida y representar una carga significativa para ellos y la comunidad.^{50,61} El asma usualmente se asocia con

hiperreactividad de las vías respiratorias (VR) a estímulos directos o indirectos, y con inflamación crónica de VR. ^{46,47,50}

No se conoce la causa del asma, sin embargo, se ha descrito factores de riesgo e interacciones gen – ambiente importantes en su desarrollo, tal es así que la genética juega un rol consistente, con un asma con heredabilidad que va desde un 35 % hasta un 95 %, habiéndose identificado además cientos de variantes genéticas relacionadas a un mayor riesgo de asma, demostrando que las variaciones epigenéticas influyen en su desarrollo. ^{8,46,62} Las infecciones respiratorias, particularmente las infecciones virales en las primeras etapas de la vida, incrementan el riesgo de desarrollo de asma, en especial si la presentación de los síntomas es grave. ⁶³⁻⁶⁵ Las exposiciones ambientales transmitidas por el aire aumentan el riesgo de asma, así como el humo del tabaco, los contaminantes y el ozono. ^{46,66} Las condiciones atópicas y la sensibilización a alérgenos inhalados también se asocian con el desarrollo de asma. ⁶⁷⁻⁶⁹ Se han reportado otros factores que influyen en el desarrollo del asma, incluidos los efectos del microbioma, la vitamina D, la hiperbilirrubinemia neonatal, la exposición a sustancias químicas, los cambios en la dieta, el estrés y los metabolitos. ⁷⁰⁻⁷⁵

Existen 3 respuestas inmunológicas en la fisiopatología del asma: tipo 2, no tipo 2 y tipo mixta (Th2 / Th17). ^{76,77} La tipo 2 enmarca a los pacientes asmáticos con inflamación eosinofílica, la cual posee un direccionamiento específico de IgE, teniendo como grupos celulares efectores fundamentales a los linfocitos Th2 y a las células plasmáticas, siendo las citocinas involucradas IL-4, IL5 e IL-13. ⁷⁸⁻⁸⁰ Por otro lado, la respuesta inmune de tipo 2 incluye además a aquellos pacientes no atópicos, en donde el linfocito T innato y la IL-5 constituyen la célula directriz y la citoquina efectora predominante, respectivamente, asociándose a un proceso asmático de mayor gravedad y de poca respuesta al tratamiento

corticoide.⁸⁰ La respuesta inmune no tipo 2 (asma no eosinofílico) comprende a pacientes con inflamación neutrofílica, que depende de un mecanismo Th17, de disregulación de respuesta inmunológica que se asocia a IL-1b o CXCR2 (receptor beta de interleucina 8) e inflamación neurogénica relacionada a receptores RTPA1 (receptor transitorio potencial del ankyrin 1).^{80,81} En esta vía, aún se encuentran en discusión el rol participativo del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y las interleucinas 6, 8, 9, 22 y 37.⁷⁷ En la respuesta inmune de tipo mixta su mecanismo aún no se encuentra muy estudiado, se ha propuesto que la IL-17 producida por las células T y las mismas células Th17 ante un posible daño del endotelio podría incrementar la producción de IL-4 e IL-13 de los linfocitos T innatos y los Th2.⁸²

Con un tiempo de vida media corta, las células dendríticas (CD) llevan a cabo la vigilancia inmunológica, generando una respuesta inmune leve, sin embargo, al ocurrir una exposición alérgica y suceder la presentación de antígenos ante los linfocitos T, éstos guardarán la memoria inmune y darán lugar ante una 2^a o 3^a exposición a la noxa (factores o elementos, del medio exterior o del propio organismo, cuya presencia puede generar alteración o enfermedad) mecanismos de defensa para lograr el control del daño sin requerir de una respuesta exagerada.^{83,84} En el asma las, CD poseen un tiempo de vida media mucho mayor, trayendo consigo un exceso de la respuesta inmune con una consecuente y marcada respuesta inflamatoria en la lámina basal y la mucosa respiratoria.

46,85

La injuria resultante del epitelio respiratorio da lugar a la liberación de interleucinas (IL-5, IL-13, IL-25, IL-33), linfopoyetina tímica estromal (TSLP), óxido nítrico (ON) y periostina, activando también a los linfocitos B que producen inmunoglobulina E (IgE) específica.^{8,85}

La IgE unida a los receptores de mastocitos, eosinófilos y basófilos, sensibilizan a la

persona, de tal modo que en posteriores exposiciones a la noxa, ésta se une a las IgE específicas de las células diana provocando el despliegue de mediadores que conducen al proceso inflamatorio y la sintomatología característica del asma. ⁸

En las VR inferiores ocurre una remodelación tisular, sobre todo en mucosa (hiperplasia epitelial y metaplasia de células caliciformes con mayor producción de moco) y submucosa (hipertrofia del músculo liso, deposición de colágeno y glándulas mucosas más grandes), conduciendo a una VR más estrecha y a una mayor producción de mucosa durante los episodios de asma. ^{46,86}

Se encontró también que la elastina, proteína que interviene en la retracción pulmonar está disminuida⁸⁷.

Ictericia Neonatal y Asma Bronquial en Niños: Mecanismos Fisiopatológicos

Teoría antioxidante:

La bilirrubina juega un papel importante como antioxidante, dentro de rangos fisiológicos la bilirrubinemia posee un efecto protector contra el estrés oxidativo (EO) del glóbulo rojo, sin embargo, a niveles más altos (> 20 mg/dL) la bilirrubina no brinda protección. Siempre que la bilirrubina esté unida a la albumina brindará protección, pero cuando esta excede la capacidad de la albumina, al encontrarse libre podrá atravesar la barrera hematoencefálica produciendo daño neurológico⁸⁸⁻⁹⁰ Se conoce que el sistema antioxidante de los RN a término y prematuros presenta altos niveles de estrés y se encuentra desarrollado de manera incompleta en comparación con los adultos, siendo el EO en el periodo neonatal frecuente y severo, con una depresión del nivel de enzimas antioxidantes. ^{27,90} La evidencia científica ha hecho énfasis en el papel antioxidante de la bilirrubina, cuyas reacciones que involucran radicales libres o productos tóxicos de la reducción del oxígeno han sido bien

documentadas.^{90,91} En particular, la bilirrubina presenta un sistema de dobles enlaces conjugados y un átomo de hidrógeno reactivo, los cuales explicarían sus propiedades antioxidantes. La Bilirrubina no conjugada es capaz de eliminar el oxígeno singlete (estado excitado del oxígeno molecular) con alta eficiencia, reaccionar con aniones superóxido y radicales peroxilo, y servir como sustrato reductor para peroxidasas en presencia de peróxido de hidrógeno o hidroperóxidos orgánicos.⁸⁸⁻⁹¹

El malondialdehído es un metabolito reactivo de la peroxidación lipídica inducida por radicales libres (proceso auto catalítico de los ácidos polinelóicos que se encuentran en las membranas celulares) que es un indicador de este proceso⁸⁸. Probablemente un desequilibrio oxidante – antioxidante resultante puede resultar en inflamación de las vías respiratorias, con el posterior desarrollo de asma en la vida.^{92,93}

Teoría inflamatoria:

Algunos investigadores han sugerido que la bilirrubina puede influir en el sistema inmunológico, pues la bilirrubina no conjugada puede cambiar el equilibrio de las células T colaboradoras (Th) del T colaborador 1 (Th1) al T colaborador 2 (Th2) hacia el fenotipo Th2 mediante una inhibición de la producción de IL-2.⁹⁴⁻⁹⁶ El predominio de Th2 se ha asociado con el desarrollo de alergia y asma.⁹⁷⁻¹⁰⁰ La IL-2 resulta esencial para el desarrollo y mantenimiento de las células reguladoras T, puesto que ella al unirse a su receptor IL-2Ra, por la cadena g del receptor de citocinas común, forma el Complejo cuaternario IL-2-IL-2Ra-IL-2Rb-g y ejerce su efecto sobre la transducción de señales de las células T que juegan un papel importante en la regulación de los procesos inmunológicos en la tolerancia periférica a los alérgenos^{97,101,102} La exposición es breve, pero quizás una alteración en la producción de citocinas con hiperbilirrubinemia podría favorecer la intolerancia en un momento crítico del desarrollo del sistema inmunológico.⁹⁴⁻¹⁰²

Teoría de los polimorfismos glutatión S transferasa:

Probablemente la mejor explicación alternativa para la asociación hiperbilirrubinemia neonatal y asma en niños podría ser un factor de confusión, como una predisposición genética tanto a la hiperbilirrubinemia moderada como al asma; un ejemplo potencial son los polimorfismos en el gen de la glutatión – S – transferasa (GST), las mutaciones se han relacionado tanto con la hiperbilirrubinemia neonatal ^{103,104} como con el asma ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Los GST pueden funcionar como enzimas y como proteínas de unión intracelular para ligandos no sustratos, como la bilirrubina y los conjugados de bilirrubina, disminuyendo el reflujo de los hepatocitos al plasma ya que actúa como una ligandina . ^{103,105,107} Los neonatos con el genotipo nulo GSTM1 tienen niveles más altos de bilirrubina total sérica (BTS) en comparación con aquellos con el fenotipo salvaje. ^{103,104}

GST también está involucrado en la citoprotección de los subproductos del estrés oxidativo y se expresa ampliamente en las vías respiratorias humanas pudiendo desempeñar un papel en la modificación del riesgo de respuesta alérgica a contaminantes ambientales. ¹⁰⁸⁻

¹¹⁰ La hiperbilirrubinemia moderada se puede asociar con polimorfismos en el gen GST, mientras que una hiperbilirrubinemia más grave se puede observar con mayor frecuencia con etiologías, como incompatibilidad ABO, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o sepsis; como resultado, un polimorfismo genético común que conduce a una hiperbilirrubinemia moderada puede ser la etiología de la hiperbilirrubinemia en un mayor porcentaje de lactantes con hiperbilirrubinemia moderada, mientras que en los lactantes con hiperbilirrubinemia grave, otras etiologías son más frecuentes. ¹⁰³⁻¹⁰⁵ Una investigación reciente sugiere que los niveles bajos de bilirrubina hacen más plausible que no es la bilirrubina en sí la que aumenta el riesgo de asma, sino un factor de confusión. ⁷⁵

Teoría de la inmunidad desregulada:

Otra teoría interesante describe el asma como un ejemplo de una enfermedad autoinmune, ya que tanto el asma como las enfermedades autoinmunes se basan en una desregulación inmunológica, se encontraron anticuerpos dirigidos hacia el receptor β -adrenérgico y pueden tener mecanismos fisiopatológicos comunes. ¹¹⁴ Las alergias y enfermedades autoinmunes responden bien a teorías de desregulación inmunológica, hasta hace poco se ha descubierto que los mastocitos desempeñan un rol importante en enfermedades no alérgicas, ni mediadas por IgE. Así mismo se ha encontrado que alteración en las células T y algunas citoquinas. ¹¹⁴ Los estudios realizados en Suecia y otros países europeos han encontrado que los eventos perinatales, incluida la fototerapia neonatal, se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus autoinmune (DMA). ¹¹⁵⁻¹¹⁶

Un grupo de estudios han evaluado conjuntamente la asociación y el riesgo de la hiperbilirrubinemia neonatal y la fototerapia con el desarrollo de asma en niños, sustentando que la fototerapia puede influir en el sistema inmunológico inmaduro del RN, tal vez mediante efectos directos sobre los linfocitos T en la piel fina, con posibles efectos a largo plazo para el desarrollo del sistema inmunológico; por ende, la supresión de la actividad de los linfocitos T por fototerapia durante el período neonatal inmunológicamente importante podría, en teoría, ralentizar el cambio de una respuesta inmunitaria principalmente mediada por Th2 hacia una reacción mediada por Th1, incrementando el riesgo de asma. ¹¹¹⁻¹¹³

Año/ País	Autores	Tipo de estudio	Población	Resultados	Conclusión
2007 Suecia ¹¹¹	Sara Aspberg, Gisela Dahlquist, Thomas Kahan, Bengt Källén	Artículo de revisión	Pacientes de 2 a 13 años hospitalizados con diagnóstico de asma en el registro de	Ictericia Neonatal y/o fototerapia asociada a asma infantil OR 1,27, 95% IC: 1.08-1.50)	Existe asociación entre ictericia neonatal y / o el tratamiento con fototerapia neonatal y la hospitalización por asma infantil.

			altas hospitalarias suecas.		
2010 Suecia ¹¹²	Sara Aspberg, Gisela Dahlquist, Thomas Kahan, Bengt Källén	Artículo de revisión	Pacientes no menores de 2 años con diagnóstico o tratamiento para el asma infantil en el registro de nacimientos Suecos	Ictericia pero no fototerapia la OR fue 1,26 (IC del 95%: 1,21-1,32) y cuando ambos un diagnóstico de ictericia y fototerapia fue presente, la OR fue mayor, 1,41 (IC 95% 1,29-1,53). Estos OR difieren significativamente, $z = 2,32$, $p = 0,03$.	La fototerapia y / o la ictericia neonatal fueron factores determinantes del riesgo para los niños que desarrollaron asma antes de los 12 años.
2011 Irán ¹¹⁷	Z. Mosayebi, M. Heidarzaheh, A. Movahedian, A.R. Abedi, G.A. Mousavi, M.R. Eslamian, M. Khodayari	Analítico de casos y controles	Pacientes de 2 a 12 años de edad con diagnóstico de asma bronquial atendidos en el Hospital Shahid Beheshti en Kashan	Antecedes de Fototerapia para casos y controles fue ($p=0,002$) Los días de FN para los casos y los controles fueron 4/9; 3/2 respectivamente ($p<0,001$)	La fototerapia neonatal, así como su duración, es un factor eficaz que afecta el asma infantil.
2011 Irán ¹¹⁸	A.M. Heidarzaheh, Z. Mosaiebi, A.H. Movahedian, AR Aabedi	Analítico de casos y controles	Pacientes entre los 2-12 años con diagnóstico de asma infantil y antecedentes de	26 casos (92,8%) y 20 controles (58,8%) tenían antecedentes de fototerapia (valor de $P = 0,002$). La	La fototerapia neonatal y su duración influyen en el asma infantil.

			ictericia neonatal en el Hospital, Kashan	duración de la fototerapia en los casos fue de 4,9 días y 3,2 días en el control (valor de $p < 0,0001$).	
2012 Taiwán 119	Min-Sho Ku, Hai-Lun Sun, Ji-Nan Sheu, Hong-Shen Lee, Shun-Fa Yang, Ko-Huang Lue	Cohorte retrospectivo	Pacientes de 0-10 años de edad con diagnóstico de asma infantil en Taiwan	La asociación entre ictericia neonatal y asma fue significativa (OR: 1,53, IC del 95%: 1,27-1,85, $p < 0,001$)	La ictericia neonatal aumentó la tasa y la gravedad del asma infantil en sujetos de hasta 10 años de edad y puede ser un factor de riesgo de asma infantil.
2013 China 120	Lisu Huang, Yixiao Bao, Zongli Xu, Xiaoping Lei, Yan Chen, Yongjun Zhang, Jun Zhang	Cohorte prospectivo	Pacientes de 0-7 años con diagnóstico de asma	Niveles altos de BTS (15 mg / dL se asociaron con un aumento del 61% en el riesgo de asma infantil (razón de probabilidades = 1,61, 95% de confianza intervalo: 1.04, 2.08)	La hiperbilirrubinemia neonatal se asoció con un mayor riesgo de asma infantil.
2015 China 121	Chang-Ching Wei, Cheng-Li Lin, Te-Chun Shen, Chia-Hung Kao	Cohorte retrospectivo	Pacientes pediátricos con desarrollo de enfermedades alérgicas y con antecedentes de ictericia neonatal >1 mes de la base de	Ictericia neonatal en pacientes con: Rinitis alérgica HR = 2,51, intervalo de confianza (IC) del 95% = 2,43-2,59) y dermatitis atópica (HR = 2,51, IC del 95% = 2,40-2,62)	La ictericia neonatal se asocia con el desarrollo de enfermedades alérgicas en la primera infancia.

			datos NHIRD	,urticaria (HR = 2,06, IC del 95% = 1,94-2,19).	
2015 India ¹²²	Rashmi R. Das, Sushree S. Naik	Revisión sistemática	Niños de 0-12 años que presenten alergias y con antecedentes de hiperbilirrubinemia, ictericia y/o fototerapia neonatal	Asociación de asma y rinitis post HN OR 3,81 (95% CI 3,53–4,11), OR 3,04 (IC del 95%: 2,13–4,32) respectivamente. Desarrollo de asma después de fototerapia OR 3,56 (IC 95% 2,93–4,33)	La evidencia actual encuentra un aumento significativo en la tasa de enfermedades alérgicas infantiles después de hiperbilirrubinemia neonatal (HN) y / o fototerapia neonatal (FN). Como se incluyeron estudios observacionales, la evidencia generada fue de "baja calidad". Los estudios futuros deben intentar dilucidar el vínculo fisiopatológico entre HN y / o FN y las enfermedades alérgicas infantiles.
2018 Estados Unidos de América ⁷⁵	Michael W. Kuzniewicz, Hamid Niki, MS, Eileen M. Walsh, Charles E. McCulloch, Thomas B. Newman	Cohorte retrospectivo	Recién nacidos ≥ 35 semanas de gestación en káiser Sistema de salud permanente del norte de California	Niños con un nivel de TSB de 9 a 11,9 mg / dL, 12 a 14,9 mg / dL y 15 a 17,9 mg / dL riesgo de asma (HR: 1,22 (IC) del 95%: 1,11-1,3,HR: 1,18 95% IC: 1,08-1,29 y HR: 1,30 IC del 95%: 1,18-1,43], respectivamente. Niños con TSB de ≥ 18 mg / dL no tenían un mayor riesgo de asma HR: 1,04; IC del	Los niveles moderados de hiperbilirrubinemia se asociaron con un mayor riesgo de asma, pero no se observó una asociación en los niveles más altos. No se observó ninguna relación dosis-respuesta. Es poco probable que el uso de fototerapia para evitar que los neonatos alcancen estos modestos niveles de BST proteja contra el asma.

				95%: 0,90-1,20)	
2018 Perú ¹²³	Renzo Oliver Vera Tudela Vega	Pacientes de 6 a 12 años de edad, atendidos en los consultorios externos de pediatría del HVLE	Análisis, observacional retrospectivo de casos y controles	Frecuencia de Ictericia neonatal asociado a asma 26% del total: 33% casos, 16% controles OR de 2,218 IC 95% [1,124 - 4,379] significativo y <i>p</i> de 0,022	Los pacientes con el antecedente de ictericia neonatal tienen, un riesgo de 2.2 veces de presentar asma bronquial en la niñez.
2019 Irán ¹¹³	Ziba Mosayebi, Mastaneh Moghtaderi, Behdad Gharib, Sara Memarian, Mohammad Gharagozlou	Casos y controles	Pacientes de 2-18 años con antecedentes de ictericia neonatal atendidos en el Centro Médico Infantil de Teherán, Irán	Fototerapia (P = 0,029) como la duración (P = 0,03)	Los antecedentes de ictericia neonatal no se asociaron con el asma infantil, pero los antecedentes y la duración de la fototerapia fueron determinantes del asma infantil.

Tabla 3. Investigaciones científicas sobre ictericia y/o fototerapia neonatal y asociación y/o riesgo de asma infantil

Si bien es cierto los estudios realizados a la fecha han establecido asociaciones y riesgo entre hiperbilirrubinemia neonatal y asma en niños (así como también patologías alérgicas en general), es posible que algún factor de confusión en común, como el gen de la glutatión – S – transferasa (GST), pudiese hallarse involucrado en ambos procesos, ¹⁰³⁻¹⁰⁷ sin embargo, se requiere aún mayor investigación sobre este aspecto en específico para poder dilucidar en concreto esta probabilidad.

El presente trabajo no está libre de limitaciones, pues son escasos los estudios previos y existe poca información donde se demuestre esta asociación por lo tanto no nos permite concluir de forma definitiva que la HN es un factor de riesgo para Asma en niños.

V. CONCLUSIONES

1. El panorama epidemiológico mundial de la de hiperbilirrubinemia neonatal en variable, siendo las cifras más altas de incidencia las reportadas por Canadá y las tasas de mayor prevalencia las de Bolivia y Chile.
2. A pesar del avance tecnológico en el ámbito sanitario, la hiperbilirrubinemia neonatal grave y sus secuelas continúan sucediendo en países industrializados.
3. El asma es una enfermedad heterogénea siendo más frecuente en la niñez con un pico máximo de incidencia a los 5 años de edad.
4. La evidencia científica reporta asociaciones y riesgo entre hiperbilirrubinemia neonatal y asma infantil, sin embargo, es posible que algún factor de confusión esté involucrado, dejando entrever que aún se requiere mayores investigaciones a fin de poder determinar causalidad.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. Iran J Public Health. 2016; 45(5): 558 – 68.
2. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TW. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. Lancet Child Adolesc Health 2018; 2(8): 610 – 20. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30139-1
3. Mesquita M, Casartelli M. Hiperbilirrubinemia neonatal, encefalopatía bilirrubínica aguda y Kernicterus: la secuencia sigue vigente en el siglo XXI. Pediatr (Asunción). 2017; 44(2): 153 – 8. doi: 10.18004/ped.2017.agosto.153-158
4. González-Valcárcel M, Raynero RC, Caballero SM. Ictericia neonatal. Pediatr Integral 2019; 23(3): 147 – 53.
5. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. Am Fam Physician. 2014; 89(11): 873 – 8.
6. Grosse SD, Prosser LA, Botkin JR. Screening for neonatal hyperbilirubinemia – first do no harm? JAMA Pediatrics. 2019; 173(7): 617 – 8. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.1194
7. Navarrete E, Sienna JJJ, Pozo CF. Asma en pediatría. Rev Fac Med UNAM 2016; 59(4): 5 – 15.
8. García S, Pérez S. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. Pediatr Integral 2016; 20(2): 80 – 93.
9. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. Front Pediatr 2019; 7: 246. doi: 10.3389/fped.2019.00246
10. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. Auckland: Global Asthma Network; 2018.

11. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Rev Alerg Mex* 2017; 64(2): 188 – 97.
12. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res* 2013; 1: 86 – 100.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Jaundice in newborn babies under 28 days: clinical guideline 98. United Kingdom: NICE; 2010. ISBN: 978-1-4731-1854-6. [Accesado 25 Oct. 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/resources/jaundice-in-newborn-babies-under-28-days-pdf-975756073669>
14. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, et al. Predischage screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr* 2013; 162: 477 – 82. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.022
15. UNICEF. Estado mundial de la infancia 2017. Niños en un mundo digital. Nueva York: UNICEF; 2017. ISBN: 978-92-806-4932-1. [Accesado 25 Oct. 2020]. Disponible en: https://www.unicef.org/spanish/publications/files/SOWC_2017_SP.pdf
16. Maisels J. Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. *CMAJ* 2015; 187(5): 335 – 43. doi: :10.1503 /cmaj.122117
17. Ñacari-Vera Miguel. Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos a término. *Rev méd panacea* 2018; 7(2): 63 – 8.
18. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open* 2017; 1: e000105. doi:10.1136/ bmjpo-2017-000105
19. Olusanya BO, Teeple S, Kassebaum NJ. The contribution of neonatal jaundice to global child mortality: findings from the GBD 2016 study. *Pediatrics* 2018; 141: e20171471. doi: 10.1542/peds.2017-1471

20. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1151–210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9
21. Baynes JW, Dominiczak MH. *Bioquímica médica*. 4ª Ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2015.
22. Blanco A, Blanco G. *Química biológica*. 10ª Ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2018.
23. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger. Principios de bioquímica*. 7ª Ed. Barcelona: Ediciones Omega BCN, S.L.; 2019.
24. Rodwell BW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. *Harper bioquímica ilustrada*. 31ª Ed. México: McGraw – Hill Interamericana Editores, S.A.; 2018.
25. Metabolismo de la bilirrubina. [Accesado 25 Oct. 2020]. Disponible en: <https://fhu.unse.edu.ar/carreras/obs/anatomo/metabili.pdf>
26. Carvajal C. Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. *Med. leg. Costa Rica* 2019; 36(1): 73 – 83.
27. Servicio de Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile. [Accesado 20 Oct. 2020]. Disponible en: http://www.manuelosses.cl/BNN/NEO_U.pdf
28. Rahman S, Alvin MD. Etiologies and initial evaluation of neonatal jaundice. *J Neonatal Biol* 2016, 5:2. doi: 10.4172/2167-0897.1000220
29. Campbell S, Mena P. Hiperbilirrubinemia severa en recién nacidos, factores de riesgo y secuelas neurológicas. *Rev Chil Pediatr* 2019; 90(3): 267 – 74. doi: 10.32641/rchped.v90i3.772
30. Sánchez-Redondo MD, Leante JL, Benavente I, Pérez A, Rite S, Ruiz CW, et al. Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la

hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional.

An Pediatr (Barc). 2017; 87: 294. e1-294.e8

31. Khairy MA, Abuelhamd WA, Elhawary IM, Nabayel ASM. Early predictors of neonatal hyperbilirubinemia in full term newborn. *Pediatrics and Neonatology* 2019; 60: 285 – 90. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.07.005
32. Yu C, Li H, Zhang Q, He H, Chen X, Hua Z. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011. *PLoS ONE* 2017; 12(6): e0179550. doi: 10.1371/journal.pone.0179550
33. Kumar M, Tripathi S, Singh SN, Anand V. Outcome of neonates with severe hyperbilirubinemia in a tertiary level neonatal unit of North India. *Clin. Epidemiology Glob. Health.* 2016; 4: 51 – 6. doi: 10.1016/j.cegh.2015.05.003
34. Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Jaundice in the newborns. *Indian J Pediatr* 2008; 75(2): 157 – 63. doi: 10.1007/s12098-008-0024-7
35. Pico-Franco MB, Alarcón-Cantos FN, Alvarado-García MG. Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. *Dom. Cien.* 2019; 5(1): 589 – 602. doi: 10.23857/dom.cien.pocaip.2019.5.1.enero.589-602
36. Martínez LI. Ictericia neonatal – hiperbilirrubinemia indirecta. *Precop SCP* 2013; 12(2): 38 – 55.
37. Ifeanyi OE. Physiological jaundice: a threat to the newborns. *CPQ Medicine* 2019; 6(1): 1 – 4.
38. Ministry of Health Malaysia, Malaysian Paediatric Association. Perinatal Society of Malaysia, Academy of Medicine Malaysia. Clinical practice guidelines: management of neonatal jaundice. 2^o Ed. Putrajaya: Malaysia Health Technology Assessment Section; 2018.

39. Althomali R, Aloqayli R, Alyafi B, Nono A, Alkhalaf S, Aljomailan A, et al. Neonatal jaundice causes and management. *Int J Community Med Public Health*. 2018; 5(11): 4992 – 6. doi: 10.18203/2394-6040.ijcmph20184604
40. Morell JJ, Yanguas VM. Ictericia neonatal. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2011; 4(2): 92 – 7.
41. Fei Y, Wang C, Du Y. Causes of breast-feeding jaundice and clinical efficacy analysis of nursing intervention. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11(12): 13645 – 50.
42. Tomotaki S, Mizumoto H, Hamabata T, Kumakura A, Shiota M, Arai H, et al. Severe hemolytic jaundice in a neonate with a novel col4a1 mutation. *Pediatrics and Neonatology* 2016; 57: 522 – 5. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.04.001
43. Christensen RD, Yaish HM, Lemons RS. Neonatal hemolytic jaundice: morphologic features of erythrocytes that will help you diagnose the underlying condition. *Neonatology* 2014; 105: 243 – 9. doi: 10.1159/000357378
44. Papazovska A, Krzelj V, Zafirovska-Ivanovska B, Gruev T, Markic J, Aluloska N, et al. Evaluation of neonatal hemolytic jaundice: clinical and laboratory parameters. *J Med Sci*. 2015; 3(4): 694 – 8. doi: 10.3889/oamjms.2015.129
45. Kimball C. ABO Incompatibility in the newborn. *Journal of Neonatology* 2019; 33(1-4): 22 – 5. doi: 10.1177/097321791908368
46. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5(Suppl 1): S2 – S6. doi: 10.1002/alr.21609
47. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 918 – 27. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.001
48. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2020. [Accesado 25 Oct. 2020]. Disponible en: www.ginasthma.org

49. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10(1): 75 – 80. doi: 10.1002/alr.22464
50. The Global Asthma Network. *The Global Asthma Report.* Auckland: The Global Asthma Network; 2018. [Accesado 25 Oct. 2020]. Disponible en: <http://www.globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>
51. Fuhlbrigge AL, Jackson B, Wright RJ. Gender and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2002; 22:10. doi: 10.1016/S0889-8561(02)00022-X
52. Mallo J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013; 41(2): 73 – 85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001
53. Baumann LM, Gilman RH, Romero K, Combe JM, Cabrera L, Hansel NN. The Peru urban versus rural asthma (PURA) study: methods and baseline quality control data from a cross-sectional investigation into the prevalence, severity, genetics, immunology and environmental factors affecting asthma in adolescence in Peru. *BMJ Open* 2012; 2: e000421. doi:10.1136/bmjopen-2011-000421
54. Munayco CV, Arana J, Torres-Chang J, Saravia L, Soto-Cabezas MG. Prevalencia y factores asociados al asma en niños de 5 a 14 años de un área rural del sur del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2009; 26(3): 307 – 13.
55. Sánchez T, Concha I. Estructura y funciones del sistema respiratorio. *Neumol Pediatr* 2018; 13(3): 101 – 6.
56. García-Araque HF, Gutiérrez-Vidal SE. Aspectos básicos del manejo de la vía aérea: anatomía y fisiología. *Rev Mex Anestesiol* 2015; 38(2): 98 – 107.
57. Bigatello L, Pesenti A. Respiratory physiology for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2019; 130: 1064 – 77.

58. Asenjo CA, Pinto RA. Características anatómo-funcional del aparato respiratorio durante la infancia. *Rev. Med. Clin. Condes* 2017; 28(1): 7 – 19.
59. González E, Aldasoro A, Korta J, Mintegui J, Sardón O. La función pulmonar en el niño. Principios y aplicaciones. Madrid: Ergon; 2007.
60. Zafra MA. Semiología respiratoria. *Pediatr Integral* 2016; 20(1): 62.e1 – 62.e12.
61. Verscheure F. Estado asmático en pediatría. *Neumol Pediatr* 2016; 11(4): 155 – 61.
62. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin N Am* 2014; 47: 13 – 22. doi: 10.1016/j.otc.2013.09.010
63. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667 – 72. doi: 10.1164/rccm.200802-309OC
64. Miraglia M, Allegorico A, Parisi G, Alterio E, Coronella A, Campana G, et al. Risk factors for asthma. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40(Suppl 1): A77. doi: 10.1186/1824-7288-40-S1-A77
65. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015; 386: 1075 – 85. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00156-7
66. Chang Y-L, Ko H-K, Lu M-S, Chou C-L, Su K-C, Hsu C-C, et al. Independent risk factors for death in patients admitted for asthma exacerbation in Taiwan. *npj Primary Care Respiratory Medicine* 2020; 30: 7. doi: 10.1038/s41533-020-0164-4
67. Arruda LK, Solé D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2): 153 – 9. doi: 10.1097/01.all.0000162308.89857.6c
68. Xu D, Wang Y, Chen Z, Li S, Cheng Y, Zhang L, et al. Prevalence and risk factors for asthma among children aged 0–14 years in Hangzhou: a cross – sectional survey. *Respiratory Research* 2016; 17: 12. doi: 10.1186/s12931-016-0439-z

69. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol* 2020; 42: 5–15. doi: 10.1007/s00281-020-00785-1
70. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 31 – 42. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.015
71. Raissy H, Blake K. Vitamin D and asthma: association, causality, or intervention? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2015; 28: 60 – 62. doi: 10.1089/ped.2014.0444
72. Smit LA, Lenters V, Høyer BB, Lindh CH, Pedersen HS, Liermontova I, et al. Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy.* 2015; 70: 653 – 60. doi: 10.1111/all.12605
73. DeChristopher LR, Uribarri J, Tucker KL. Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2–9 years. *Public Health Nutr.* 2016; 19(1): 123 – 30. doi:10.1017/S1368980015000865
74. Hallit S, Raheison C, Malaeb D, Hallit R, Waked M, Kheir N, et al. Development of an asthma risk factors scale (ARFS) for risk assessment asthma screening in children. *Pediatrics and Neonatology* 2019; 60: 156 – 65. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.05.009
75. Kuzniewicz MW, Niki H, Walsh EM, et al. Hyperbilirubinemia, phototherapy, and childhood asthma. *Pediatrics.* 2018; 142(4): e20180662. doi: 10.1542/peds.2018-0662
76. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(5): 1347 – 58. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010

77. Agache I, Akdis C. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergology International* 2016; 65(3): 243 – 52. doi: 10.1016/j.alit.2016.04.011
78. Bruselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013; 19: 977 – 9. doi: 10.1038/nm.3300
79. Pavord ID, Afzalnia S, Menzies-Gow A, Heaney LG. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clinical & Experimental Allergy* 2017; 47: 148 – 60. doi: 10.1111/cea.12881
80. Muñoz X, Álvarez-Puebla MJ, Arismendi E, Arochena L, Ausín MP, Barranco P, et al. Estudio de los mecanismos implicados en la génesis y evolución del asma (proyecto MEGA): creación y seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes asmáticos. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54(7): 378 – 85. doi: 10.1016/j.arbres.2017.12.012
81. Yang H, Li SZ. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel and neurogenic inflammation in pathogenesis of asthma. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2917 – 23. doi: 10.12659/MSM.896557
82. Nakajima S, Kitoh A, Egawa G, Natsuaki Y, Nakamizo S, Moniaga CS, et al. IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models. *J Invest Dermatol.* 2014; 34: 2122 – 30. doi: 10.1038/jid.2014.51
83. Haniffa M, Gunawan M, Jardine L. Human skin dendritic cells in health and disease. *J Dermatological Science* 2015; 77: 85 – 92. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.012
84. Audiger C, Rahman MJ, Yun TJ, Tarbell KV, Lesage S. The importance of dendritic cells in maintaining immune tolerance. *J Immunol* 2017; 198: 2223 – 31. doi: 10.4049/jimmunol.1601629
85. Durán R. Fisiopatología del asma: una mirada actual. *Rev Colomb Neumol* 2015; 27(3): 226 – 30.

86. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 57 – 65. doi: 10.1038/nri3786
87. Vargas MH. Fisiopatología del asma. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2009; 68(S2): S111 – S115.
88. Shekeeb-Shahab M, Kumar P, Sharma N, Narang A, Prasad R. Evaluation of oxidant and antioxidant status in term neonates: a plausible protective role of bilirubin. *Mol Cell Biochem.* 2008; 317(1–2): 51 – 9. doi: 10.1007/s11010-008-9807-4
89. Putra PJ, Rohsiswatmo R, Amalia P. Oxidative stress in neonates with hyperbilirubinemia before and after phototherapy: malondialdehyde and catalase activity. *Paediatr Indones.* 2018; 58: 269 – 73. doi: 10.14238/pi58.6.2018.269-73
90. Dani C, Poggi C, Pratesi S. Bilirubin and oxidative stress in term and preterm infants. *Free Radical Research* 2019; 53(1): 2 – 7. doi: 10.1080/10715762.2018.1478089
91. Stocker R, Ames BN. Potential role of conjugated bilirubin and copper in the metabolism of lipid peroxides. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987; 84: 8130 – 4. doi: 10.1073/pnas.84.22.8130
92. Nadeem A, Masood A, Siddiqui N. Oxidant–antioxidant imbalance in asthma: scientific evidence, epidemiological data and possible therapeutic options. *Ther Adv Respir Dis.* 2008;2(4): 215 – 35. doi: 10.1177/1753465808094971
93. Nadeem A, Siddiqui N, Alharbi NO, Alharbi MM. Airway and systemic oxidant – antioxidant dysregulation in asthma: a possible scenario of oxidants spill over from lung into blood. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2014; 29(1): 31 – 40. doi: 10.1016/j.pupt.2014.06.001
94. Ollinger R, Wang H, Yamashita K, et al. Therapeutic applications of bilirubin and biliverdin in transplantation. *Antioxid Redox Signal.* 2007; 9(12): 2175 – 85. doi: 10.1089/ars.2007.1807

95. Rocuts F, Zhang X, Yan J, Yue Y, Thomas M, Bach FH et al. Bilirubin promotes de novo generation of T regulatory cells. *Cell Transplant*. 2010; 19(4): 443 – 51. doi: 10.3727/096368909X484680
96. Li, M., Zhao, W., Wang, Y. et al. A wave of Foxp3+ regulatory T cell accumulation in the neonatal liver plays unique roles in maintaining self-tolerance. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 507 – 18. doi: 10.1038/s41423-019-0246-9
97. Lin T-Y, Venkatesan N, Mahboub B, Hamid Q. Involvement of lymphocytes in asthma and allergic diseases: a genetic point of view. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013, 13: 500 – 6. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ea3a
98. Zheng R, Yang Q. The role of the $\gamma\delta$ T cell in allergic diseases. *Journal of Immunology Research* 2014; 963484. doi: 10.1155/2014/963484
99. Calzada D, Baos S, Cremades-Jimeno L, Cárđaba B. Immunological mechanisms in allergic diseases and allergen tolerance: the role of treg cells. *Journal of Immunology Research* 2018; 6012053. doi: 10.1155/2018/6012053
100. Meng X-T, Shi Y-Y, Zhang H, Zhou H-Y. The Role of Th17 cells and IL-17 in Th2 immune responses of allergic conjunctivitis. *Journal of Ophthalmology* 2020; 6917185. doi: 10.1155/2020/6917185
101. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(5): 961 – 8. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.004
102. Liao W, Lin JX, Leonard WJ. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity*. 2013; 38(1): 13 – 25. doi: 10.1016/j.immuni.2013.01.004
103. Abdel-Ghany EA, Hussain NF, Botros SK. Glutathione S – transferase gene polymorphisms in neonatal hyperbilirubinemia. *J Investig Med* 2012; 60(1): 18 – 22. doi: 10.2310/JIM.0b013e318235479a

104. Muslu N, Dogruer ZN, Eskandari G, Atici A, Kul S, Atik U. Are glutathione S – transferase gene polymorphisms linked to neonatal jaundice? *Eur J Pediatr* 2008; 167(1): 57 – 61. doi: 10.1007/s00431-007-0425-z
105. Hoskins A, Wu P, Reiss S, Dworski R. Glutathione S – transferase P1 Ile105Val polymorphism modulates allergen – induced airway inflammation in human atopic asthmatics in vivo. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(5): 527 – 34. doi: 10.1111/cea.12086
106. Piacentini S, Polimanti R, Simonelli I. Glutathione S – transferase polymorphisms, asthma susceptibility and confounding variables: a meta – analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40(4): 3299 – 313. doi: 10.1007/s11033-012-2405-2
107. Li F, Li S, Chang H, Nie Y, Zeng L, Zhang X, et al. Quantitative assessment of the association between the GSTM1 – null genotype and the risk of childhood asthma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17(9): 656 – 61. doi: 10.1089/gtmb.2012.0262
108. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 51 – 88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857
109. Gilliland FD, Li YF, Saxon A, Diaz – Sanchez D. Effect of glutathione – S – transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo – controlled crossover study. *Lancet* 2004; 363(9403): 119 – 25. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15262-2
110. Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533(1–3): 222 – 39. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.12.087
111. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Källén B. Is neonatal phototherapy associated with an increased risk for hospitalized childhood bronchial asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 313 – 9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00518.x

112. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Källén B. Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e733 – e739. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01038.x
113. Mosayebi Z, Moghtaderi M, Gharib B, Gharagozlou M, Memarian S. The association between neonatal icterus or neonatal phototherapy and the likelihood of childhood asthma among iranian children. *Int J Pediatr* 2019; 7(3): 9133-38. doi: 10.22038/ijp.2018.34854.3067
114. Rottem M, Schoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132: 210 – 4. doi: 10.1159/000074301
115. Dahlquist G, Källén B. Maternal – child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 671–5. doi: 10.1007/bf00400261
116. Dahlquist G, Källén B. Indications that phototherapy is a risk factor for insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 247 – 8. doi: 10.2337/diacare.26.1.247-a
117. Mosayebi Z, Heidarzadeh M, Movahedian A, Abedi AR, Mousavi GA, Eslamian MR, et al. The correlation between neonatal phototherapy and risk of childhood asthma in children referred to pediatric clinic of Kashan Shahid Beheshti Hospital in 2009. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences* 2011; 15(1): 41 – 6.
118. Heidarzadeh AM, Mosaiebi Z, Movahedian AH, Aabedi AR. The relation between neonatal phototherapy and childhood asthma. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2011; 25(2): 97 – 101.
119. Ku M-S, Sun H-L, Sheu J-N, Lee H-S, Yang S-F, Lue K-H. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood asthma: a retrospective cohort study. *Pediatric Allergy Immunol* 2012; 23: 623–628. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01345.x

- 120.** Huang L, Bao Y, Xu Z, Lei X, Chen Y, Zhang Y, et al. Neonatal Bilirubin Levels and Childhood Asthma in the US Collaborative Perinatal Project, 1959–1965. *Am J Epidemiol.* 2013; 178(12): 1691 – 7. doi: 10.1093/aje/kwt248
- 121.** Wei C-C, Lin C-L, Shen T-C, Kao C-H. Neonatal jaundice and risks of childhood allergic diseases: a population – based cohort study. *Pediatric Research* 2015; 78(2): 223 – 30. doi: 10.1038/pr.2015.89
- 122.** Das RR, Naik SS. Neonatal hyperbilirubinemia and childhood allergic diseases: a systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology* 2015; 26: 2 – 11. doi: 10.1111/pai.12281
- 123.** Vera RO. Ictericia neonatal como factor de riesgo de asma bronquial en niños de 6 a 12 años de edad. [Tesis]. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú. 2018.