

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA



**EVOLUCIÓN DE LAS SIBILANCIAS EN LOS
PRIMEROS DIEZ AÑOS DE VIDA EN LA
PROVINCIA DE SALAMANCA
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

TESIS DOCTORAL

Teresa de la Calle Cabrera

2020

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN ESTADISTICA
MULTIVARIANTE APLICADA**

FACULTAD DE MEDICINA



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**EVOLUCIÓN DE LAS SIBILANCIAS EN LOS
PRIMEROS DIEZ AÑOS DE VIDA EN LA
PROVINCIA DE SALAMANCA
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

Teresa de la Calle Cabrera

DIRECTORES:

Prof. Dr. Javier Pellegrini Belinchón

Prof. Dra. Purificación Vicente Galindo

TUTOR:

Prof. Dr. Félix Lorente Toledano

2020

El Dr. D. Francisco Javier Pellegrini Belinchón y Dra. Dña. Purificación Vicente Galindo, profesores de la Universidad de Salamanca:

CERTIFICAN: Que Doña Teresa de la Calle Cabrera ha realizado bajo su dirección un trabajo de investigación sobre **“Evolución de las sibilancias en los primeros diez años de vida en la provincia de Salamanca. Factores de riesgo asociados”** para optar al grado de Doctor.

Dicho trabajo reúne a su juicio las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser sometido a lectura y discusión ante el tribunal.

Salamanca, 15 de octubre de dos mil veinte.

Fdo.: Dr. Francisco Javier Pellegrini

Director de la tesis

Fdo.: Dra. Purificación Vicente

Codirectora de la tesis

El Dr. D. Félix Lorente Toledano, Catedrático de Pediatría de la Universidad de Salamanca:

INFORMA: Que es tutor de la tesis de la licenciada Doña Teresa de la Calle Cabrera, titulada: **“Evolución de las sibilancias en los primeros diez años de vida en la provincia de Salamanca. Factores de riesgo asociados”**, dirigida y codirigida por el Dr. Javier Pellegrini Belinchón y la Dra. Purificación Vicente Galindo.

La revisión bibliográfica, el diseño y la metodología aplicada son adecuadas a los objetivos.

Por las razones expuestas considero que la tesis revisada reúne las condiciones exigibles para que pueda ser sometida a la lectura y discusión ante el tribunal.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Salamanca a 15 de octubre de dos mil veinte.

Fdo.: Prof. Dr. Félix Lorente Toledano.

Catedrático de Pediatría

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Javier Pellegrini Belinchón, director de esta tesis, por su confianza en mí, por su ayuda, estímulo y apoyo en el trabajo.

Al Dr. Félix Lorente Toledano, por su inestimable experiencia que ha puesto a mi disposición y su ánimo en las dificultades.

A mis amigos y familia, que se han alegrado con los buenos momentos y me han consolado en los no tan buenos que han acompañado la realización de este trabajo.

A Cristina, por su apoyo y su esfuerzo en lo personal y lo profesional.

A Pablo, que es el motor que ha permitido que esto sea posible.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADAM-33: Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ADRB2: Receptor Beta 2 adrenérgico.

ALADINO: ALimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad.

aOR: Odds Ratio ajustado.

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

ARN: Ácido ribonucleico.

CAMP: Childhood Asthma Management Program.

CCAA: Comunidades Autónomas.

Cols.: colaboradores.

CYFIP2: Cytoplasmic FMR1-interacting protein 2.

DALY: Disability-adjusted life year.

DE: Desviación típica.

DHD: Dosis diaria por mil habitantes por día.

EEUU: Estados Unidos.

EISL: Estudio Internacional de Sibilancias en el Lactante.

ENSE: Encuesta Nacional de Salud Española.

FceRI: receptor de alta afinidad para la IgE.

FeNO Fracción exhalada de óxido nítrico.

FEV1: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

GAN: Global Asthma Network.

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma.

GINA: The Global Initiative for Asthma.

GWA: Genome-wide association análisis.

HLA-DQB1: Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1.

IC: Intervalo de confianza.

ICA: Índice de calidad del aire.

IFN: Interferón.

Ig E: Inmunoglobulina E.

IL: Interleucina.

IMC: Índice de Masa Corporal.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IPA: Índice Predictivo de Asma.

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

LME: lactancia materna exclusiva.

LTA: linfotoxina.

MCHII: Mayor Histocompatibility Complex Clase II.

ms.n.m: metros sobre el nivel del mar.

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

P 85: Percentil 85.

P 95: Percentil 95.

PARC: Predicting Asthma Risk in Children.

PARS: Predictive Asthma Risk.

PG: Prostaglandina.

PHF11: Finger Protein 11.

PIAMA: Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy.

ppb: partes por billón.

PRACTALL: PRACTical ALLergy.

RR: Riesgo Relativo.

Sacyl: Sanidad de Castilla y León.

SMAD3: “Mothers Against Decaplegic homolog”.

SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SO: Sibilancias ocasionales.

SR: Sibilancias recurrentes.

TDAH: Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad.

TGF: Transforming Growth Factor.

Th1: Linfocitos T-helper 1.

Th2: Linfocitos T-helper 2.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

VRS: Virus Respiratorio Sincitial.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. Magnitud del problema del asma	2
2. Concepto, fisiopatología y diagnóstico de asma	4
3. Etiopatogenia y factores implicados	9
3.1. Influencia genética	10
3.2. Influencia ambiental	12
3.3. Epigenética del asma	13
3.4. Factores de riesgo	15
4. Sibilancias en la infancia	24
4.1. Relación sibilancias-asma en el niño	24
4.2. Fenotipos de sibilancias infantiles	26
4.3. Endotipos de sibilancias	32
5. Estudios de prevalencia de sibilancias y asma	35
5.1. Estudios de prevalencia por cuestionarios	35
5.2. Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños (ISAAC)	35
5.3. Estudio Internacional de Sibilancias en el Lactante (EISL)	38
5.4. Impacto del asma y las sibilancias en los niños españoles	39
6. Salamanca como escenario de este estudio	43
6.1. Localización y características principales de la provincia de Salamanca	43
6.2. Prevalencia de sibilancias y asma en Salamanca y Castilla-León	46
7. Patologías alérgicas	48
7.1. La marcha atópica	48
7.2. Rinitis alérgica	49
7.3. Dermatitis atópica	54

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO 57

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio	60
2. Variables recogidas a los 9-10 años de edad	62
3. Variables recogidas al año de edad	64
4. Definiciones	65
5. Análisis estadístico	67
5.1. Análisis descriptivo	67
5.2. Análisis univariante	68
5.3. Análisis multivariante	71
6. Consentimiento informado	73
7. Conflicto de intereses	73

IV. RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES A LOS 9-10 AÑOS DE EDAD	
1.1 Prevalencia de sibilancias	75
1.2 Evolución de las sibilancias a lo largo de la infancia. Fenotipos	76
1.3 Características de las sibilancias	79
1.4 Rinitis alérgica y dermatitis atópica	82
1.5 Sobrepeso y obesidad	83
1.6 Sedentarismo	83
1.7 Otros factores ambientales	84
1.8 Antecedentes familiares de patología alérgica	86
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ASMÁTICA	
2.1 Evolución de las sibilancias en los niños asmáticos	87
2.2 Afectación de la calidad de vida	87
2.3 Medicación antiasmática	88
2.4 Gravedad y control del asma	89
2.5 Comorbilidad con patologías alérgicas	91

3	ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES AL AÑO DE EDAD	
3.1	Factores de riesgo maternos y gestacionales	92
3.2	Factores de riesgo del primer año de vida	95
3.2.1	Patologías durante el primer año de vida	95
3.2.2	Lactancia materna	97
3.2.3	Factores ambientales del primer año	98
3.3	Antecedentes familiares de patología alérgica al año de vida	99
4	ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN. FACTORES DE RIESGO DE ASMA	
4.1	Riesgo de asma a los 9-10 años según la evolución temporal de las sibilancias	100
4.2	Diferencias entre sexos para asma y sibilancias	102
4.3	Factores de riesgo perinatales asociados al asma	104
4.3.1	Factores de riesgo gestacionales	104
4.3.2	Factores de riesgo del primer año de vida	106
4.3.3	Antecedentes familiares de patología alérgica al año de vida	110
4.3.4	Resumen de los factores de riesgo perinatales según el análisis univariante	111
4.3.5	Análisis multivariante de los factores de riesgo perinatales	112
4.4	Factores de riesgo actuales asociados al asma	113
4.4.1	Patologías alérgicas	113
4.4.2	Factores ambientales	114
4.4.3	Obesidad y sedentarismo	115
4.4.4	Antecedentes familiares actuales de patología alérgica	115
4.4.5	Resumen de los factores de riesgo actuales según el análisis univariante	116
4.4.6	Análisis multivariante de los factores de riesgo actuales	116
5	FACTORES DE RIESGO PERINATALES ASOCIADOS A LOS FENOTIPOS DE SIBILANCIAS	
5.1	Factores de riesgo de sibilancias precoces transitorias	118
5.2	Factores de riesgo de sibilancias precoces persistentes	120

5.3 Factores de riesgo de sibilancias de inicio tardío	122
5.4 Comparativa entre fenotipos de sibilancias	123
5.5 Análisis multivariante multinomial de los factores de riesgo perinatales	125
 2. DISCUSIÓN	
 1. Prevalencia de sibilancias y asma. Diferencias entre sexos	128
2. Evolución temporal de las sibilancias. Fenotipos	137
3. Caracterización del asma en nuestra población	141
4. Factores de riesgo perinatales relacionados con el asma	147
5. Factores de riesgo de asma presentes a los diez años	164
6. Factores de riesgo perinatales asociados a los diferentes fenotipos de sibilancias	184
7. Limitaciones y ventajas	195
 3. CONCLUSIONES	198
 4. BIBLIOGRAFÍA	201
 5. ANEXOS	224

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. MAGNITUD DEL PROBLEMA DEL ASMA

En los países desarrollados el asma es un problema de salud pública de gran magnitud, tanto por la morbilidad que produce como por los costes sociales y sanitarios, tanto directos como indirectos, que genera. Afecta a la calidad de vida de pacientes y familiares y produce absentismo escolar y laboral.

En 2004, la Global Initiative for Asthma (GINA), un proyecto cooperativo internacional para el manejo y tratamiento del asma, estimaba que 300 millones de personas en el mundo padecían asma y que en 2025 la prevalencia aumentaría hasta 400 millones. El asma provoca 1 de cada 250 muertes en el mundo, la mayoría de ellas evitables mejorando el acceso a la atención sanitaria(1).

Según el informe Global Burden of Disease de 2014, el asma afecta a 334 millones de personas en el mundo(2). Muchos de esas personas son niños, reportando el gran estudio multicéntrico internacional ISAAC en su fase 3, que entre un 11 y un 14% de la población infantil mundial padece asma(3).

La comunidad científica concluye que en las últimas décadas del siglo XX la prevalencia de asma ha ido en aumento, y se ha asociado a un crecimiento de la sensibilización atópica y otras enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica o la dermatitis atópica. Como ejemplo, entre los menores de 18 años estadounidenses, la prevalencia de asma se duplicó desde 3.6% en 1980 a 7.5% en 1995(4). Si bien se desconoce la causa, en el momento actual parece haber una meseta en la evolución de la prevalencia del asma en los últimos años en los países de nuestro entorno, mientras que son los países en vías de desarrollo los que parecen estar asistiendo a un aumento de prevalencia de asma y alergias. Asimismo, se asiste a una diferencia creciente de prevalencia entre diferentes comunidades étnicas y raciales(5). Esto hace que en conjunto la prevalencia de asma haya aumentado a nivel mundial, aunque existen amplias diferencias entre diferentes países, e incluso entre diferentes zonas dentro del mismo país. Para muchos autores las diferencias geográficas de prevalencia de asma confirman la

implicación de factores ambientales, propios de cada zona geográfica, en la patogenia de la enfermedad.

El asma en los niños es un problema de salud pública muy importante, siendo una de las principales enfermedades crónicas que afectan a la infancia. La OMS considera que el asma en niños produce a nivel mundial la pérdida de más de 3 millones de “Años de vida ajustados por discapacidad” en inglés Disability-adjusted life years (DALY), y es responsable de más del 1% de los DALYs totales perdidos por los niños en todo el mundo y de más del 2% en Europa. Los DALY es una medida de carga de la enfermedad global, expresado como el número de años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura. Una de sus utilidades es la comparación de la salud general en los diferentes países. El asma se encuentra entre las primeras 20 causas de DALYs, a nivel mundial en los niños, y en el grupo de los 5 a los 14 años, entre las 10 primeras causas(2).

Los niños asmáticos ven afectada su calidad de vida y la de sus familias de forma significativa. Como muestra, un estudio revela que los niños asmáticos presentan un absentismo escolar 3 veces superior a los no asmáticos, siendo el asma la primera causa de absentismo escolar en los niños(6); además, tienen más riesgo de conseguir peores resultados académicos(7).

Al considerar la magnitud del problema del asma, no hay que olvidar el impacto económico. En los países industrializados, la carga económica del asma y entidades relacionadas es muy alta, supone entre el 1 y el 2% del gasto sanitario. Los costes directos representan tres cuartas partes del total, sobre todo en relación a la atención médica de las reagudizaciones(8). Los costes aumentan proporcionalmente a la gravedad del asma y con la falta de control de la enfermedad. Como punto positivo, las intervenciones dirigidas al control del asma tienen un importante efecto positivo sobre los costes de la enfermedad (9).

2. CONCEPTO, FISIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO DE ASMA.

Concepto de asma.

En los últimos años el concepto de “asma” como enfermedad ha variado desde sus cimientos. En realidad, hoy día, con los conocimientos actuales, se debe considerar el asma como un conjunto de enfermedades, y no una única patología, utilizando el término “asma” como un paraguas que engloba multitud de procesos diferentes, al igual que pasa con los términos “anemia” o “artritis”.

El asma, en su concepto más clásico, ha sido definida como una enfermedad inflamatoria de la vía aérea, en la que se implican numerosas células y mediadores, y que se traduce en un aumento de la respuesta bronquial a estímulos diversos (hiperrespuesta bronquial); a nivel clínico se manifiesta como episodios repetidos de sibilancias, dificultad respiratoria y tos, asociados a una obstrucción generalizada y variable de las vías aéreas, reversible espontáneamente o con tratamiento(10). Es decir, que la consideración de asma como enfermedad respiratoria tiene 3 aspectos:

- clínico: episodios de sibilancias, tos y dificultad respiratoria.
- funcional: alteración de la vía aérea con hiperreactividad bronquial y obstrucción variable.
- anatomopatológico: inflamación crónica de la vía aérea con múltiples tipos de células implicados.

Sin embargo, ese concepto clásico ha evolucionado. El asma, actualmente se considera un proceso crónico inflamatorio, multisistémico, multicausal y heterogéneo, que seguramente engloba multitud de entidades con síntomas clínicos compartidos, pero con una fisiopatología y factores causales diferentes, lo que podría explicar la distinta evolución clínica y respuesta al tratamiento de los pacientes(1). En esta definición cabe destacar el concepto de multisistémico, en oposición al concepto clásico de enfermedad respiratoria pura.

En su última actualización, la GINA, la define como “una enfermedad heterogénea, *generalmente* caracterizada por la inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por la presencia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar,

opresión torácica y tos, que varían en el tiempo y en intensidad, junto con limitación del flujo aéreo espiratorio variable”. Se ha querido simplificar la definición, basándola en los dos pilares claves del diagnóstico, los síntomas respiratorios, que son variables en el tiempo y entre pacientes, y la limitación al flujo aéreo, también variable. Se insiste por primera vez en que es una enfermedad heterogénea. (11)

Uno de los mayores problemas de esa heterogeneidad del asma es la diferente evolución y necesidades de tratamiento de los pacientes. A efectos de mejorar la comprensión de la enfermedad y el manejo clínico, desde hace muchos años se intenta agrupar a los individuos afectados en diferentes fenotipos, dependiendo de patrones clínicos, de evolución de la enfermedad, de tipo de inflamación de la vía aérea... Estos fenotipos han sido objeto de numerosos estudios y controversias entre grupos de investigación por todo el mundo.

Fisiopatología del asma.

El asma implica una inflamación crónica de las vías aéreas, asociada a hiperreactividad bronquial a diversos estímulos. Se caracteriza por tres procesos (figura 1):

- Inflamación de las vías aéreas.
- Hiperrespuesta bronquial con disfunción del músculo liso de la pared.
- Remodelado de la vía aérea.

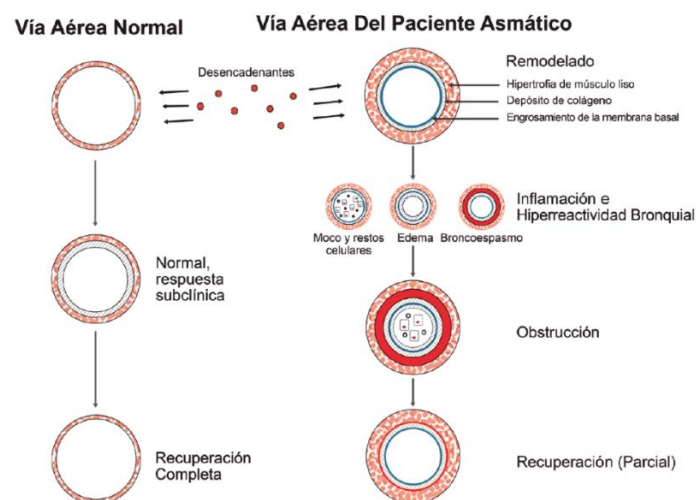


Figura 1. Procesos implicados en el bronquio del paciente asmático. Tomado de: Consenso Internacional de Asma Pediátrico (12).

- ***Inflamación de las vías aéreas.***

La inflamación presente en el asma afecta a toda la mucosa respiratoria, sin solución de continuidad, desde el epitelio nasal a los bronquios más pequeños. Se postula que esta sea la razón de la alta frecuencia de rinoconjuntivitis alérgica en pacientes asmáticos. Sin embargo, en el paciente asmático, las consecuencias son más marcadas a nivel de los bronquios de mediano calibre.

A nivel anatomopatológico, los hallazgos típicos en la mucosa bronquial son el engrosamiento de la membrana basal y un aumento de mastocitos y eosinófilos activados junto a un aumento de los receptores de citocinas Th2, linfocitos T CD4, y células T NK, que son los responsables de la liberación de mediadores. Las células de la pared bronquial producen mediadores para la reparación de la lesión inflamatoria inicial, pero estos también contribuyen a la inflamación a posteriori. Hay descritos más de 100 mediadores involucrados en el asma, destacando la IgE, cistenil-leucotrienos, IL 5, IL- 4, IL 13...

Es importante destacar que la inflamación de la mucosa en el paciente asmático persiste a pesar de que clínicamente se encuentre asintomático. El patrón histopatológico inflamatorio parece similar en adultos y en niños con asma, con engrosamiento de la membrana basal y aumento de eosinófilos en la mucosa. Los pocos trabajos sobre biopsias bronquiales en niños asmáticos señalan que estos hallazgos están también presentes en niños atópicos que no presentan asma(13).

- ***Hiperrespuesta bronquial.***

Es la excesiva respuesta del bronquio, con estrechamiento de la vía aérea, a diversos estímulos que deberían ser inocuos. Se debe a una contracción exagerada del musculo liso de la pared bronquial. Se han propuesto diversos mecanismos que parecen actuar conjuntamente:

- el desacoplamiento de la contracción en la vía respiratoria debido a los efectos de la inflamación.
- el engrosamiento de la pared por el edema y el remodelado.
- la hiperreactividad de los nervios sensoriales producida por la inflamación.

- **Remodelado de la vía aérea.**

La inflamación crónica mantenida en el árbol bronquial produce cambios de la pared que inicialmente estaban encaminados a la curación, pero que a largo plazo resultan perjudiciales. Esos cambios estructurales afectan a la composición, organización, cantidad de células y material extracelular y se conocen como “remodelado” de la vía aérea. Producen un engrosamiento permanente de la pared con una limitación al flujo que ya no va a ser reversible completamente(14). Los cambios por el remodelado que se identifican en la vía aérea de los pacientes con asma son(15):

- la metaplasia de células epiteliales, junto a aumento del número de fibroblastos activados y miofibroblastos.
- el depósito de colágeno subepitelial que conduce a fibrosis subepitelial.
- la hiperplasia del musculo liso.
- la proliferación de glándulas submucosas.
- cambios vasculares.

Las consecuencias descritas a nivel fisiopatológico del remodelado son (figura 2):

- engrosamiento de la pared, que puede intensificar la respuesta del musculo liso, contribuyendo a la hiperrespuesta bronquial.
- obstrucción al flujo aéreo no totalmente reversible.
- angiogénesis: vascularidad aumentada de la pared, que junto a la hiperplasia glandular contribuye al aumento de la producción de moco y posibilidad de producir tapones de moco que empeoran la dinámica respiratoria.

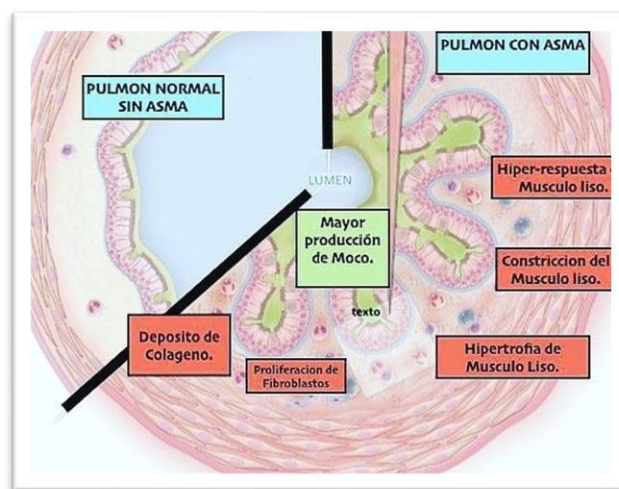


Figura 2. Remodelado de la vía aérea. Tomado de: N Engl J. 2017(16).

A nivel clínico, el remodelado puede manifestarse con una disminución de la función pulmonar e hiperrespuesta bronquial. La obstrucción al flujo aéreo presenta un componente que es irreversible incluso con tratamientos antiinflamatorios agresivos(16).

Diagnóstico de asma.

El diagnóstico del asma, al ser una entidad (o varias) heterogénea, multicausal y con síntomas variables, puede ser complejo. Se basa en la clínica y el resultado de pruebas complementarias, que en los niños, dependiendo de su colaboración, pueden ser complicadas de llevar a cabo:

- ***Diagnóstico clínico.***

El diagnóstico de asma en la infancia es fundamentalmente clínico. Las sibilancias son el signo más orientativo de asma, y, al contrario, la causa más frecuente de sibilancias es el asma. Pero hay pacientes que no las presentan y el asma se manifiesta solamente con otros síntomas respiratorios como tos o disnea. En los niños, en los que con frecuencia no se dispone de datos de pruebas complementarias, las sibilancias recurrentes orientan al diagnóstico de asma, descartadas otras opciones menos probable(10).

- ***Pruebas complementarias.***

Aumentan la seguridad del diagnóstico de asma(17). Son realizables en adultos, y en niños colaboradores mayores de 5-6 años. Algunos estudios como los del grupo CANDELA, defienden que modificando los criterios y en determinadas condiciones, podrían realizarse en niños a partir de los 3 años(18). Son:

- **Estudios de función pulmonar:** espirometría, oscilometría, pletismografía. Proporcionan una valoración objetiva del grado de obstrucción bronquial (variable en el caso del asma) y de la hiperreactividad bronquial. La espirometría forzada es la prueba básica de función pulmonar, realizable en niños hasta de 4 años dependiendo del niño y la pericia del técnico. La espirometría es normal en la mayoría de los niños con asma cuando se realiza intercrisis. El estudio de la función pulmonar del paciente asmático debe incluir una prueba broncodilatadora, que

compare la función pulmonar basal y aquella tras recibir el paciente un fármaco broncodilatador.

- **Estudio de la hiperreactividad bronquial:** valora la respuesta del bronquio ante el estímulo provocado por el ejercicio, o sustancias inhaladas como el manitol, la metacolina, el suero salino hipertónico...
- **Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico FeNO:** se correlaciona con el grado de inflamación presente en la vía aérea. El óxido nítrico es un radical libre producido por el epitelio de las vías respiratorias, que aumenta cuando existe inflamación mediada por eosinófilos. Se determina en aire exhalado mediante quimioluminiscencia. Niveles por encima de 35ppb indicarían la presencia de asma atópico, aunque estudios en niños consideran el nivel basal en 10ppb(19). No se ha considerado una prueba útil en la práctica clínica habitual, aunque podría tener importancia para valorar la adherencia al tratamiento de base, y las últimas investigaciones apuntan a que podría tener valor para monitorizar la evolución individual de cada paciente(20).
- **Estudio alergológico.** Orienta el estudio etiológico del asma atópica. Se persigue determinar los alérgenos implicados en la respuesta inflamatoria de cada paciente, lo que tiene repercusión tanto para instaurar tratamientos específicos como educando al paciente en evitar los desencadenantes. Pueden utilizarse técnicas “in vivo” (Prick test) e “in vitro” (determinación de inmunoglobulina E séricas específicas). Ambas indican sensibilización del paciente. La IgE sérica total no es un buen marcador de patología alérgica y no debe utilizarse.

3. ETIOPATOGENIA DEL ASMA Y FACTORES DE RIESGO.

A día de hoy se desconoce la causa última del asma. Todos los estudios encaminados a su conocimiento sugieren múltiples factores implicados e imbricados, cada uno en una mayor o menor medida dependiendo del individuo al que afectan.

El asma es una enfermedad de etiopatogenia compleja, y todo apunta a que se produce por interacciones diversas y complicadas entre múltiples factores genéticos y

ambientales. Cada persona afectada refleja la enfermedad de una manera diferente con una clínica y una respuesta terapéutica distinta.

Se piensa incluso que esos múltiples factores pueden ser diferentes, y además implicados en distinto grado para cada persona. Pueden ser tanto genéticos, como ambientales, y también tiene un papel la misma interacción entre dichos factores, con una carga importante en la causalidad de la enfermedad debida a la epigenética.

3.1 Influencia genética.

No cabe ninguna duda de que el asma tiene una importante carga genética. Según estudios de familiares asmáticos se estima que es heredable en un 60 al 70%(21).

Es una herencia poligénica, de transmisión variable, que no sigue los modelos mendelianos. Algunos genes pueden influir en la condición de alérgico, otros en el desarrollo de asma a nivel bronquial, y otros influir en la gravedad o la respuesta al tratamiento. Se interpreta que los pacientes con mayor presencia de mutaciones genéticas asociadas al asma precisan menos interacción con los factores ambientales implicados que los pacientes que poseen menos genes afectos.

Existe un amplio campo de investigación en genética del asma, pero los estudios son complejos, a la par que la etiopatogenia de la enfermedad. Durante los últimos años han proliferado los estudios genéticos en busca de los genes responsables del asma y las enfermedades alérgicas, y la lista de loci genéticos asociados a estas patologías es muy amplia en la actualidad.

Para determinar los genes implicados en el asma, una de las estrategias han sido los estudios de ligamiento, analizando la carga genética de familias afectadas. Mediante los estudios de este tipo que se han llevado a cabo en el asma y otras enfermedades alérgicas, se han determinado unas 20 regiones cromosómicas ligadas al asma(22) (23)(24). Las más importantes son 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12 y 13q14-12 (106). Uno de los genes identificados con éxito es el que codifica la metaloproteasa ADAM33 (*Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33*) en el brazo corto del cromosoma 20(25).

Otra de las estrategias de estudio genético, es el estudio de los polimorfismos. Son variaciones en la secuencia de ADN de un determinado gen que están presentes en aproximadamente un 1% de la población. Los SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) son aquellos que afectan a una sola base(26).

Las últimas estrategias se basan en los estudios de genoma completo GWA (Genome- wide association análisis). Permiten estudiar la asociación de polimorfismos con la susceptibilidad de padecer una determinada enfermedad(27). Estos estudios sugieren que las mismas regiones genéticas asociadas al asma se asocian también a dermatitis atópica y rinitis alérgica.

Los estudios genéticos iniciales confirmaron la asociación del asma con las alteraciones en la región MHCII (*Mayor Histocompatibility Complex Clase II*), alteraciones del gen de la IL-4 y el receptor de alta afinidad para IgE (28).

Investigaciones posteriores aportaron nuevas asociaciones del proceso asmático con genes en los cromosomas 5, 7, 11, 12, 13, 14 y 19. A partir de estudios de clonación posicional de algunas regiones descubiertas en los análisis de ligamiento, se incrementó esta lista de genes asociados al asma en determinadas poblaciones, con *ADAM33*, *CYFIP2*, *DPP10*, *HLA-G*, *GRPA*, y *PHF11*.

Las últimas estrategias se basan en los estudios de genoma completo GWA (Genome- wide association análisis). Los primeros se realizaron en el año 2007, y consiguieron describir un nuevo locus asociado al asma, en el cromosoma 17q12-q21, e identificó al gen *ORMDL3* como asociado al riesgo de asma infantil(29). Desde entonces se han identificado más de 1000 genes candidatos (26). Permiten estudiar la asociación de polimorfismos con la susceptibilidad de padecer una determinada enfermedad(27). Estos estudios han sugerido que las mismas regiones genéticas asociadas al asma se asocian también a dermatitis atópica y rinitis alérgica, lo que supone una confirmación a la hipótesis de que las enfermedades alérgicas tienen una base fisiopatológica común.

En la misma línea, se han descrito mutaciones en el gen de la filagrina(30), en niños tanto con dermatitis atópica como asma atópico, sugiriendo la asociación entre la evolución de ambas entidades.

Actualmente los genes más estudiados y confirmada su relación con el asma son los de las citocinas IL-13 y IL-4, del receptor de IL-4 (IL-4RA), del receptor β 2-

adrenérgicos (ADRB₂), del antígeno leucocitario humano DRB1 (HLA-DRB1), del antígeno leucocitario humano DQB1 (HLA-DQB1), del factor de necrosis tumoral (TNF- α), de la linfotoxina- α (LTA), del receptor de alta afinidad para la IgE (Fc ϵ RI) y la metaloproteasa ADAM33.

Hasta el momento, han sido tantos los genes que se han ido implicando en los sucesivos estudios, que su distribución abarca numerosos cromosomas, como por ejemplo el 1,2,5,6,8,11,12,14,16,19,22...(22).

La investigación genética en asma no se limita únicamente al campo de la etiopatogenia. La farmacogenética estudia como la presencia de un determinado gen modifica la respuesta a la medicación antiastmática. Se han conseguido describir polimorfismos que modifican la respuesta a la medicación antiastmática(31–33), tanto a broncodilatadores, a corticoides, antileucotrienos...

La farmacogenómica estudia como interactúan entre si todos los genes implicados en la respuesta terapéutica de una determinada enfermedad. Estos nuevos campos de investigación reafirman que los descubrimientos de la base genética del asma no pertenecen tan solo al campo de la investigación. Además de información sobre el riesgo de un individuo de desarrollar enfermedad alérgica, los estudios genéticos tienen una importante aplicación clínica, permitiendo individualizar el mejor tratamiento para cada paciente dependiendo de su genética.

3.2 Influencia ambiental.

Las diferencias geográficas tan variables en las prevalencias de asma, ponen de manifiesto la existencia de factores ambientales en su patogénesis. Asimismo, el aumento tan exponencial de casos con la industrialización en el último siglo se considera indicador de la influencia del ambiente(26). Es muy llamativo el estudio sobre las diferentes prevalencias de asma en Alemania antes de la reunificación, siendo mucho más altas en Alemania occidental, teniendo la misma carga genética e igualándose la prevalencia diez años después de la caída del muro de Berlín(34).

Se postula que los factores ambientales pueden tener un gran papel en el asma infantil, incluso mayor que en el paciente adulto, ya que los niños tienen menor tamaño

que los adultos, y su frecuencia respiratoria es más alta, con lo que el volumen de aire por unidad de peso corporal es más alto que en los adultos. Además, sus mecanismos de desintoxicación y metabolización de contaminantes no están plenamente desarrollados(17). Los factores ambientales que pueden influir en el asma pueden provenir tanto del interior de las viviendas, debido a polvo, mohos, ácaros, pinturas, productos de limpieza... como también del exterior, desde los diversos pólenes a contaminantes ambientales, ozono, humo de tráfico, industrias... Más adelante se revisarán de forma más pormenorizada los principales factores ambientales implicados.

3.3 Epigenética del asma.

Clásicamente se consideraba que los factores causales de una enfermedad podían ser o genéticos o ambientales. Sin embargo, los estudios de los últimos años confirman que existe otra tercera posibilidad, los factores que actúan mediante mecanismos epigenéticos.

Weddington acuñó la palabra “epigenética” en 1939, refiriendo a la influencia entre el medio ambiente y el genotipo. La carga genética de los individuos determina su fenotipo no solo por esa “herencia” genética recibida, sino también por los cambios que se producen después de la concepción, como consecuencia de la interacción con el medio ambiente.

La epigenética es “el cambio en la expresión de los genes debido al ambiente, sin modificación de la secuencia del ADN”. Existen unos periodos “ventana” en los que los cambios epigenéticos son más probables; la mayoría de estos periodos se sitúan en primeros tiempos postconcepción, es decir en la vida intrauterina, y también, aunque en menor grado, en los primeros meses de vida. Por tanto, los principales factores ambientales que pueden actuar como epigenéticos en un individuo son los que le afectan intraútero y en la época de lactante. Estos factores tendrían la capacidad de modificar la expresión genética del individuo(35).

Los cambios epigenéticos se producen gracias a mecanismos como (figura 3):

- Metilación del ADN. Los factores ambientales producirían metilaciones en determinadas regiones promotoras, y como consecuencia, esos genes no se expresan. En el caso del asma, la metilación del ADN de los genes críticos para los linfocitos Th pueden inducir la diferenciación hacia un fenotipo alérgicoTh2(36).

- Modificación postraducciona de las histonas que empaquetan el ADN (acetilación, metilación, fosforilación...). Dependiendo de esas modificaciones, determinadas secuencias de ADN están más o menos “compactadas” y se expresan en mayor o menor medida(37).
- Control de la expresión de distintos genes por ARN no codificantes(38).

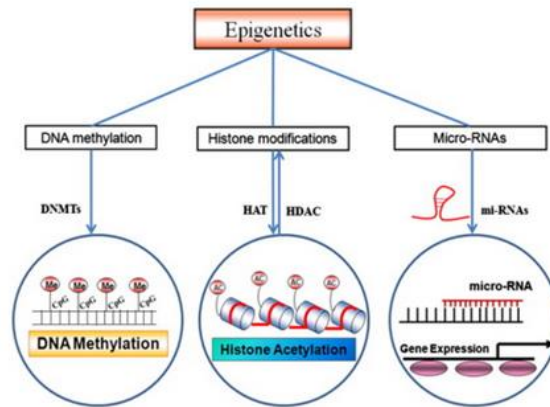


Figura 3. Mecanismos epigenéticos. Tomado de: Chaturvedi. Int J. Cardiol. 2014(39).

Estos tres mecanismos producen “marcas” en el DNA, que pueden ser reversibles, y variar incluso entre distintas células del mismo organismo. Todas las células del ser humano (a excepción de algunas del sistema reproductivo e inmune) tienen el mismo genoma, sin embargo, pueden tener distinto “epigenoma”.

Hay varios hallazgos que apoyan el que diversos factores epigenéticos están fuertemente implicados en la patogénesis del asma(35):

- El que la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos sea tan solo de un 50% apoya que debe haber otras influencias no genéticas.
- Se observan interacciones complejas entre el medio ambiente y el genoma implicadas en el asma, por ejemplo, el fumar durante el embarazo se relaciona con aumento del riesgo de asma en la infancia del niño, relacionado con un aumento del antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1RN). Asimismo, la metilación del gen SMAD3 está muy aumentada en niños asmáticos hijos de madres asmáticas(40).

- Existen diferencias entre sexos. La prevalencia del asma en los niños es mayor que en las niñas hasta la pubertad, pero después es mayor en las mujeres, en su totalidad y particularmente para el asma grave. Aunque no se conoce exactamente el mecanismo, parece ser que las hormonas femeninas aumentan la vía inflamatoria Th2 e interaccionan con los genes implicados en el asma (41).
- La susceptibilidad a tener asma y también niveles de IgE elevados está más ligada a tener una madre asmática que un padre asmático (posibilidad de genes imprinted).

Diferentes estudios sugieren cuales son los factores ambientales que pueden modificar la expresión de la enfermedad alérgica en los sujetos mediante cambios epigenéticos; se han encontrado modificaciones en genes que codifican citoquinas inflamatorias relacionadas con el asma, en relación a factores ambientales como el efecto de la polución y el ozono atmosférico (42). Un estudio asocia el riesgo de asma que confiere las variantes de la región cromosómica 17p21 a que el individuo haya estado expuesto al humo de tabaco en la época prenatal(43). Exposiciones intra útero al humo de tabaco y microambiente fetal, influido por la nutrición materna, puede inducir cambios en las histonas y la metilación del ADN. La polución del tráfico intenso provoca aumento de la metilación del DNA en sangre periférica(44).

El mejor conocimiento de los factores genéticos implicados en las diferentes formas de asma mejorará la identificación, manejo y prevención, y desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

3.4 Factores de riesgo del asma infantil

La gran importancia del estudio de los posibles factores tanto inductores como desencadenantes del asma radica en conseguir identificar factores modificables, ambientales, pero también epigenéticos, para poder evitarlos y así mejorar la prevención primaria y secundaria de la enfermedad en los individuos susceptibles.

Factores prenatales.

Numerosos estudios relacionan factores ambientales que influyen en el individuo durante la vida prenatal y primeros meses de vida extrauterina, con el desarrollo de la

condición asmática. Estos factores podrían actuar sobre el individuo mediante mecanismos epigenéticos(45).

- **Factores intra útero.**

El feto se ve expuesto durante su vida intrauterina a las citocinas del ambiente uterino, que condicionan su desarrollo pulmonar y de su sistema inmune(46). Fisiológicamente, durante el embarazo, el útero produce citocinas Th2 (IL-4 e IL-13) células T reguladoras (IL10 y TGF β) que inhiben la respuesta materna de tipo Th1, evitando el rechazo. Esas citocinas a la vez participan en el desarrollo fetal y pueden influir en el feto frenando la producción de IFN-gamma y desviando su sistema inmune hacia la población Th2. Se piensa que una alteración del equilibrio en la producción de citocinas de la madre, de la placenta y del feto tendría un impacto en el riesgo posterior de desarrollar una enfermedad alérgica. Un predominio demasiado acentuado de las citocinas inhibidoras de la respuesta Th1 podría determinar la aparición posterior de asma, alergia o ambas en el individuo (46). Parece evidente que si la madre es atópica este efecto se multiplica y justifica el mayor riesgo de un individuo a ser atópico si su madre es alérgica, y también la posibilidad de la sensibilización intraútero, manifestada por una reacción alérgica ante un primer contacto con determinadas proteínas, ya que esta proteína podría haber sensibilizado previamente al feto mediante su paso transplacentario (figura 4)

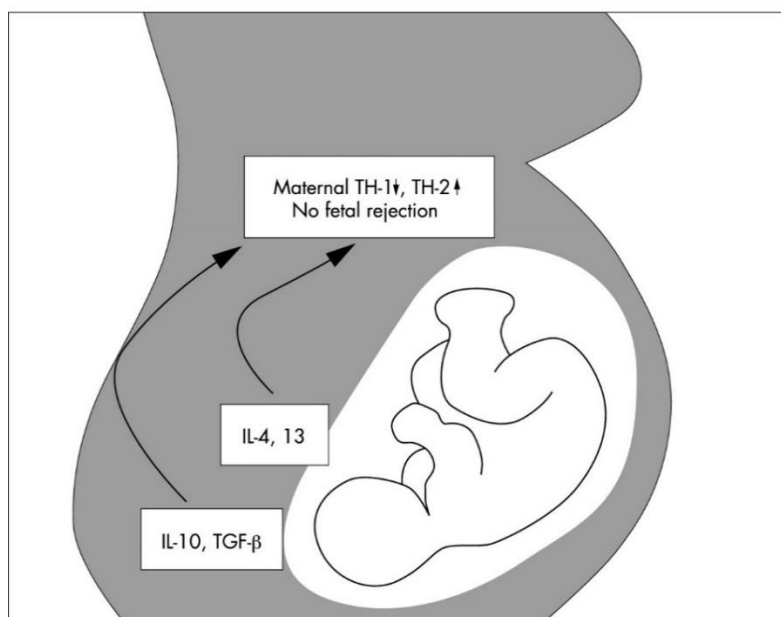


Figura 4. Interacciones materno-placentarias-fetales. Tomado de: Warner J. Arch Dis Child. 2004(46).

El sistema inmune de la madre, el hecho de que esta sea atópica, sus niveles de IgE, y su sensibilización alérgica, pueden influir en el desarrollo del sistema inmune del niño; hay estudios que demuestran que, al nacimiento, los hijos de madres atópicas tienen distinto patrón de respuesta inmune, con aumento de citoquinas y respuesta tipo Th2 y menor respuesta Th1, respecto a los niños de familias no atópicas(47). Asimismo, hay datos de que la sensibilización a determinados antígenos puede ocurrir ya en el útero. La atopía materna implicaría una mayor desviación de la respuesta inmune fetal hacia la vía Th 2. Esto explicaría que el riesgo asociado a la alergia de los progenitores sea mayor para la madre alérgica que para el padre.

- ***Alteración del desarrollo pulmonar del feto***

Durante la vida fetal debe producirse el desarrollo pulmonar del feto. La función pulmonar fetal puede afectarse por tabaquismo, desnutrición materna, infecciones maternas e incluso estrés(48). Se ha postulado que la exposición de la madre durante el embarazo a determinados contaminantes se asocia a deficiencias de crecimiento de las vías respiratorias y a un deterioro de la función pulmonar del niño.

- ***Exposición prenatal a tabaco***

La exposición prenatal al tabaco se ha asociado a una reducción de la función pulmonar en los primeros años de vida, y esto parece asociado a mayor predisposición a padecer sibilancias y asma posteriormente(49).

- ***Edad materna.***

Tener una madre menor de 20 años en el momento del parto es un factor de riesgo para desarrollar asma y enfermedades respiratorias de vías inferiores en general durante la infancia(50,51).

- ***Prematuridad***

Los niños prematuros podrían tener más riesgo de asma que los nacidos a término, según diferentes estudios(52). Podría tener relación con la mayor necesidad de ventilación mecánica, presencia de broncodisplasia pulmonar...A mayor prematuridad aumenta el riesgo de presentar sibilancias en los años posteriores(53).

- ***Parto por cesárea***

Según varios estudios, nacer mediante cesárea supone un factor de riesgo de desarrollar asma en la infancia en comparación con los niños nacidos por vía vaginal(54). Se postula que el nacimiento por cesárea no permite la adquisición correcta de microbiota intestinal, y que el pasar por el canal del parto expone al bebe al contacto con microorganismos que producen inmunomodulación. Parece que los niños nacidos por cesárea tienen niveles de IL-13 y de IFN-gamma aumentados; estas citocinas se relacionan con el desarrollo de asma y alergia(55).

- ***Dieta materna durante la gestación.***

Seguramente mediante un mecanismo epigenético, la nutrición en los primeros días de vida, incluida la exposición a nutrientes en la época prenatal, puede tener un papel influyente en el desarrollo de asma y alergias. Si bien dadas las dificultades que implica para estudios correctamente diseñados, de momento no se tienen resultados concluyentes(56). Se ha estudiado el efecto de la carencia o presencia en la dieta materna de múltiples antioxidantes, vitamina E, Zn, ácidos poliinsaturados omega 3 y omega 6, vitamina C... buscando asociación con la presencia de sibilancias en el niño(57).

Particularmente importante es la investigación en el campo del déficit o efecto de la suplementación con **vitamina D**, que hipotetiza que la suplementación de vitamina D en el embarazo disminuye el riesgo de sibilancias y asma en los primeros tres años de vida, si bien estudios bien diseñados no alcanzan significación estadística(58). Un metaanálisis reciente sí apoya ese efecto protector, con menor prevalencia de sibilancias en niños nacidos de madres que en el embarazo mantienen niveles de Vitamina D mayores de 30 ng/mL de 25-hidroxicolecalciferol(59).

Asimismo, ha sido estudiada la **dieta mediterránea** durante el embarazo como posible factor protector sobre el desarrollo de asma en la infancia(60,61). Sin embargo, permanece por esclarecer si es factor de confusión la localización en zonas mediterráneas de los niños incluidos en el estudio. Un gran estudio sobre más de 14.000 niños no encontró relación estadísticamente significativa tras estratificar por factores de confusión(62).

Las últimas investigaciones sobre el efecto de la dieta buscan asociación entre la ingesta de **azúcar** en el embarazo con un mayor riesgo de sibilancias y atopia en los niños(63).

Lactancia materna

La lactancia materna se ha considerado un factor protector sobre el desarrollo de sibilancias, pero actualmente es un tema controvertido. Los datos iniciales de que los niños con lactancia materna presentaban menos sibilancias y sibilancias recurrentes, podrían estar sesgados por el efecto protector de la lactancia materna sobre las infecciones respiratorias de los menores de 2 años, y algunos estudios han afirmado que la protección desaparece cuando cede la lactancia(64). Sin embargo, otros trabajos afirman que esa protección se mantiene hasta los 5-7 años(65) e incluso posteriormente. Por otra parte, algunos investigadores han afirmado que los niños atópicos cuya madre es asmática, presentan más riesgo de desarrollar asma si han recibido lactancia materna(66). En general, la asociación entre lactancia y asma se ha demostrado como un tema complicado de estudiar, expuesto a muchos sesgos como de memoria, causalidad inversa(67)... y que precisa más investigación.

Atopia

Es, sin duda, el principal factor de riesgo de asma(10,11). Se define como una condición determinada genéticamente por la que el individuo responde de forma exagerada a diferentes estímulos. Condiciona un aumento de producción de IgE en respuesta a la exposición a alérgenos a dosis bajas, que en los individuos no atópicos no desencadena respuesta.

A nivel clínico, el individuo atópico puede presentar afectación de diferentes órganos o sistemas, siendo las manifestaciones más importantes a nivel de la mucosa nasal y ocular (rinoconjuntivitis), de la piel (dermatitis atópica) de la vía aérea (sibilancias) y del aparato digestivo (alergia a alimentos).

Múltiples estudios han relacionado la atopia con el asma. Niveles altos de IgE, que indican la presencia de sensibilización alérgica, parecen asociarse a hiperreactividad de la vía aérea. El estudio Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) asegura que más de la mitad de los casos de asma son atribuibles a la atopia(68).

Sexo

En la primera infancia los varones son más propensos que las niñas a presentar sibilancias, con una proporción 1,2-1,5:1. Se ha especulado que puede estar en relación a

un menor tamaño de la vía aérea en el sexo masculino durante la infancia, así como que pueda deberse a que existan diferencias al “reportar” síntomas entre niños y niñas(69). Esta tendencia se iguala en la adolescencia y juventud, y en la edad adulta son las mujeres las que presentan claramente mayor prevalencia que los hombres.

Existen diversas teorías para explicar esta mayor prevalencia de asma en las mujeres a partir de la pubertad. La mayoría de los estudios lo relacionan con la influencia de hormonas femeninas, que condicionaría una desviación de la respuesta inmune hacia la vía Th2(70).

Obesidad

La obesidad está en el punto de mira como un importante factor de riesgo para desarrollar asma. Existen numerosos estudios que relacionan un Índice de Masa Corporal (IMC) aumentado como factor de riesgo sobre todo para asma no alérgico, tanto en niños como en adultos(71, 72). Parece que el aumento del IMC, tanto en sobrepeso como en niveles de obesidad, se relaciona con aumento de prevalencia de asma y también asma más grave. El ser obeso es un factor de riesgo para desarrollar asma, y al mismo tiempo el asmático obeso padece más exacerbaciones, peor respuesta al tratamiento y peor calidad de vida(73).

Se piensa que la relación con el asma puede estar mediada por el efecto de la obesidad, sobre todo si es abdominal, sobre la función pulmonar, por influencias genéticas, hormonales y neurogénicas. También se especula que la obesidad condiciona un estado proinflamatorio sistémico con aumento de leptina y adipocina. Sin embargo, hay todavía confusión si realmente no hay un sesgo entre la sensación de disnea presente más frecuentemente en el individuo obeso y que exista realmente una obstrucción al flujo aéreo(74).

Exposición a alergen

En los últimos años numerosos indicios apuntan a que los alergen de interior tienen un importante papel en la patogénesis de las sibilancias y el asma en la infancia, aunque no se ha encontrado una relación entre el nivel de exposición y la respuesta asmática(43,75).

Con la reunificación de Alemania Oriental y Occidental se puso de manifiesto que dos poblaciones con el mismo origen genético, viviendo en condiciones de vida muy diferentes, desarrollan asma atopia y hiperreactividad bronquial muy diferentes. Los niños de Alemania Occidental presentaban mucha mayor sensibilización a alérgenos (ácaros, pólenes, gatos), así como prevalencias más altas de asma, atopia y sibilancias(34).

Se consideran alérgenos de interior los que se encuentran en el interior de las viviendas. Los principales son los ácaros del polvo, epitelios de animales domésticos (gatos, perros), roedores, cucarachas y hongos. El cambio en los estilos de vida, con más sedentarismo y el que se pase más tiempo en interior, puede haber influido en el aumento a la exposición de esos alérgenos y esto jugar un papel en el aumento de la prevalencia del asma. Cabe destacar que la exposición a animales de granja en la infancia temprana parece tener un papel protector para desarrollar asma y otras enfermedades alérgicas.

Otros estudios muestran resultados discordantes sobre si exposiciones a diferentes alérgenos, por ejemplo, proteínas de perro, pueden ser factor protector o de riesgo dependiendo de en qué momento se produzca la exposición, dando a entender que exposiciones en el primer año de vida podrían ser protectoras, ya que se produciría tolerancia inmunológica, mientras que exposiciones posteriores podrían ser facilitadoras de la respuesta alérgica.

Una explicación que se ha dado es la influencia de la exposición a bacterias en el ambiente del niño. Las bacterias del ambiente, provenientes de mascotas, suciedad, contenedores de basura... se han medido mediante el nivel de las endotoxinas presentes en el ambiente. Las endotoxinas son moléculas de lipopolisacáridos provenientes de bacterias gram- negativas. Su concentración es mayor si existen animales en el entorno. Parece que la combinación de exposición en el primer año de vida a altas cantidades de endotoxina junto a alérgenos de interior puede proteger del desarrollo posterior de asma. Sin embargo después de ese primer año de vida, la exposición a mayores niveles de endotoxina en las casas se asocia con mayor asma, sibilancias y necesidad de medicación antiasmática(76).

Contaminación ambiental

Se ha buscado relación entre sibilancias y contaminantes ambientales de exterior, como el dióxido de nitrógeno, el dióxido sulfúrico, las partículas diésel del tráfico... demostrando mayor incidencia de sibilancias en niños expuestos a contaminación, con

resultados desiguales entre estudios En cuanto a contaminantes de interior, se ha estudiado sobre todo la relación con el dióxido de nitrógeno provenientes de las estufas de gas(77), con resultados dispares, resultado asociaciones significativas solo en grupos de bajo nivel socioeconómico.

Infecciones respiratorias.

Las infecciones respiratorias, tanto víricas como bacterianas, son uno de los desencadenantes más importantes de exacerbaciones asmáticas y sibilancias, tanto en niños como en adultos.

Esta claramente establecido el papel de los virus como desencadenantes de sibilancias, siendo la infección viral la causa más importante de los síntomas asmáticos en los niños. Entre los virus más claramente implicados se encuentra el Virus Respiratorio Sincitial (VRS), rinovirus, virus parainfluenza...

Los virus producen inflamación de la vía aérea por mecanismos diversos. El VRS produce un efecto citopático sobre el epitelio bronquial, mientras que los rinovirus estimulan la producción de citocinas inflamatorias. Asimismo, la infección viral aumenta la hiperreactividad bronquial, dependiendo en gran parte de las características del huésped y del tipo de virus.

Se ha estudiado ampliamente la relación entre la infección por el Virus Respiratorio Sincitial y el rinovirus en la infancia temprana con el desarrollo de asma(78, 79), pero no se ha establecido cual es la causa realmente. Los niños que presentaron una infección por VRS en la primera infancia (bronquiolitis) presentan un déficit de función pulmonar los primeros años de vida en relación a sus iguales que no sufrieron la infección. Una de las hipótesis planteadas es que la infección por VRS estimula la síntesis de IgE.

Un estudio prospectivo realizado en España en niños menores de 14 años estableció el tipo de agente viral detectado en niños hospitalizados por procesos agudos con sibilancias. El VSR fue el más frecuentemente detectado (27%), seguido por rinovirus (24%), adenovirus (17,8%), bocavirus (16%) y metapneumovirus (4,7%)(80).

Rinitis alérgica

Estudios en adultos demuestran el riesgo de desarrollar asma entre aquellos pacientes con rinitis, sobre todo en el caso de rinitis alérgica(81). La asociación entre rinitis

y asma está cada vez más establecida. Las dos entidades comparten rasgos etiológicos y fisiopatológicos comunes y la evolución de una influye en la otra. La rinitis mal controlada aumenta la probabilidad de exacerbaciones asmáticas y de mal control del asma, y la poliposis nasal incrementa el riesgo de asma(82).

Exposición al humo de tabaco.

La exposición al humo de tabaco, sobre todo cuando la madre del niño es fumadora, se ha asociado a aumento de las sibilancias en el niño. El riesgo es mayor si es la madre que si es el padre el que fuma. El niño cuya madre fuma durante su primer año de vida tiene un riesgo 2.1 veces mayor de desarrollar asma que aquel cuya madre no es fumadora(83).

Un estudio sobre niños de 7 a 9 años encuentra asociación entre madre fumadora tanto durante el embarazo, en el primer año de vida del niño, o actualmente, con el riesgo de haber presentado sibilancias en el último año(84).

Medicamentos

El **paracetamol** se ha implicado como factor de riesgo para el desarrollo de asma(85). El paracetamol consumido por la madre durante el embarazo se consideró factor de riesgo para el desarrollo de asma en la descendencia, así como el consumido por el niño, sobre todo en menores de 1 año, que se ha relacionado con el riesgo de sibilancias y enfermedad alérgica en la infancia(86). Sin embargo, la asociación se había establecido sobre todo por estudios retrospectivos y epidemiológicos; al realizar estudios prospectivos y metaanálisis parece que la asociación desaparece y que se debe mayormente a factores de confusión(87).

También diversos estudios establecieron relación entre la toma de **ibuprofeno** y el desarrollo de asma, con resultados dispares. Se había postulado que la toma de ibuprofeno durante el embarazo, o bien durante el primer año de vida, aumentaba el riesgo de asma. Incluso un estudio reciente compara niños que toman ibuprofeno con niños que toman paracetamol(88), y encuentra mayor riesgo de exacerbaciones asmáticas en los que toman ibuprofeno. Pero no existen pruebas concluyentes con los estudios que se pueden realizar, y los datos disponibles hasta el momento podrían deberse a sesgos o factores de confusión(89).

Otro posible factor de riesgo descrito ha sido la toma de **antibióticos** en el primer año de vida. La explicación se fundamentaría en la alteración de la microbiota intestinal, que en modelos de laboratorio aumenta la enfermedad alérgica(90). Sin embargo, de nuevo estudios de calidad y metaanálisis no confirman esa asociación, que puede ser debida a factores de confusión o sesgos(91). Se necesitan futuros estudios para aclarar el papel de los antibióticos como factor de riesgo de asma y enfermedad alérgica.

4. SIBILANCIAS EN LA INFANCIA

4.1 Relación sibilancias-asma en el niño.

La sibilancia es un ruido silbante que se oye a la auscultación o incluso sin necesidad de fonendoscopio, que expresa el paso del aire por el árbol bronquial estrechado. Es un signo de afectación de la vía respiratoria inferior que indica simplemente estrechamiento de los bronquios con obstrucción al paso del aire. El pulmón es un órgano con muy pocas formas de manifestar patología, por lo que la sibilancia, y el estrechamiento de la vía aérea que conlleva, es un signo muy inespecífico, que puede producirse debido a numerosas situaciones causales.

Las sibilancias reflejan broncoconstricción, que es uno de los síntomas cardinales clásicos del asma. Las sibilancias tienen como causa más probable el asma y son el signo más frecuente de asma en los niños menores de 5 años(11), sobre todo las sibilancias recurrentes. Éstas, por tanto, se consideran la manifestación clínica más frecuente de asma en la infancia.

Sin embargo, las sibilancias en los niños también se asocian a menudo a procesos infecciosos banales, muy frecuentes (más numerosos en los primeros años de vida. Por esta razón las sibilancias son muy frecuentes, e inespecíficas, y es difícil predecir si son la primera manifestación de que ese niño será asmático en el futuro.

El diagnóstico de asma en los niños es principalmente clínico, basado en la historia de signos y síntomas respiratorios (sibilancias, opresión torácica, disnea y/o tos) desencadenados por estímulos ambientales diversos (ejercicio, risa, infecciones...),

episódicos o persistentes, y que pueden exacerbarse en crisis asmáticas debido a factores desencadenantes.

El diagnóstico funcional de la obstrucción al flujo aéreo, fácilmente realizable en adultos mediante espirometría, no es fácil en niños, siendo casi imposible en menores de 5 años, y no utilizado en la práctica clínica habitual. Por este motivo, a nivel práctico clínico, se ha considerado asmático a un niño si presenta episodios repetidos de sibilancias a lo largo del tiempo. En esta línea, el III Consenso Internacional Pediátrico define el asma en los niños como episodios de sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes(10).

Pero no se puede olvidar que, si bien es cierto que la causa más frecuente de las sibilancias recurrentes es el asma, no todos los niños con sibilancias de repetición son asmáticos. Esta es la base del aforismo ampliamente repetido en pediatría “No todo lo que pita es asma”, con el que se quiere advertir de no caer en la simplicidad de diagnosticar de asma a niños con sibilancias olvidando otros diagnósticos diferenciales. Estos pueden abarcar un amplio espectro, desde infecciones banales que se han manifestado con sibilancias a enfermedades crónicas como el síndrome de cilios inmóviles o la fibrosis quística, entre otros.

La revisión de la GINA de 2018(11) reconoce la dificultad del diagnóstico de asma en los niños, y concluye que este es más probable si:

- existen sibilancias o tos con ejercicio, risa o llanto en ausencia de una infección respiratoria.
- si el niño presenta dermatitis atópica o rinitis alérgica, o antecedentes de asma en padres o hermanos.
- si hay mejoría clínica tras 2-3 meses de tratamiento de base para control del asma, o empeoramiento al suspenderlo.

Las sibilancias son un síntoma muy frecuente en la infancia, sobre todo en los primeros años de vida. Estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que tan solo un 54% de los niños no han tenido sibilancias nunca. Incluso un estudio israelí notificaba que el 70% de los niños de 6 meses de su muestra habían presentado sibilancias en alguna ocasión(92). Otro estudio señala que el 50% de los niños presenta sibilancias en alguna

ocasión en los primeros 3 años de vida, porcentaje que va disminuyendo progresivamente con la edad posteriormente(93).

Sin embargo, a medida que los niños crecen, una gran proporción dejan de presentar esos episodios de sibilancias. Un estudio antiguo, realizado en Melbourne en 1969, ya sugería que los niños que evolucionan hacia la desaparición de los síntomas realmente no padecerían asma, mientras que los niños en los que persiste la clínica a lo largo de los años serán los adultos con asma, la misma enfermedad con su inicio en la infancia(94). Pero en todos estos años desde ese momento, no se ha podido determinar con certeza que niños tendrán una evolución u otra.

Aproximadamente dos tercios de los niños menores de tres años con sibilancias dejarán de tenerlas a los 6 años. El 30% de los lactantes con sibilancias recurrentes a los 6 años seguirán presentando sibilancias y, en su mayoría, serán diagnosticados de asma(93). Es fácil comprender la preocupación de la comunidad científica ante estas cifras. Y sobre todo la inquietud de no tener forma de saber cuáles de esos niños realmente presentan asma entendida como enfermedad crónica.

Se han desarrollado numerosos estudios epidemiológicos que han intentado establecer parámetros o factores de riesgo para clasificar a los niños con sibilancias en grupos de más o menos riesgo de desarrollar asma, que en la práctica clínica del pediatra equivale a identificar a los niños susceptibles de seguimiento y valorar tratamientos antiasmáticos.

4.2 Fenotipos de sibilancias infantiles

El fenotipo son las características observables de un individuo, resultantes de la interacción de su carga genética y sus condicionantes ambientales.

Se ha intentado clasificar a los niños con sibilancias en diferentes fenotipos que pudieran ayudar al clínico a identificar quienes serían los que presentaban más riesgo de mala evolución, hacia asma entendida como enfermedad crónica con afectación de la calidad de vida.

Actualmente, desde el concepto de asma como diferentes procesos patológicos, es fundamental avanzar en el conocimiento de los diferentes “tipos de asma”, ya que así se conseguirá individualizar el manejo y el tratamiento que precisa cada paciente.

Principales clasificaciones de fenotipos de sibilancias en la infancia.

La categorización de los niños con sibilancias en los distintos fenotipos se ha demostrado muy difícil a pesar de los numerosos intentos, dada la heterogeneidad clínica y epidemiológica de los niños con sibilancias. Además, diferentes estudios demuestran la no estabilidad en el tiempo de los fenotipos, los pacientes pueden transitar de uno a otro a lo largo de la infancia, sobre todo en los primeros años(95).

Clásicamente, se han propuesto dos grandes tipos de clasificación de los niños con sibilancias:

- ***Basada en la clínica***, según los síntomas estén presentes de manera intermitente o más continua. La European Respiratory Society Task Force propuso una clasificación en dos únicos grupos(96):
 - Sibilancias intermitentes: normalmente en relación a infecciones y sin síntomas intercurrentes.
 - Sibilancias con múltiples desencadenantes: con exacerbaciones con las infecciones pero también síntomas entre ellas.

Por desgracia esta clasificación no se demostró útil ya que hasta el 50% de los individuos podía cambiar de categoría con el tiempo.

- ***Basada en la evolución temporal de las sibilancias:***

Uno de los más importantes trabajos para determinar fenotipos de sibilancias en la infancia fue el estudio prospectivo de cohortes de Tucson(93, 97). Mediante este gran estudio de cohortes, Martínez y cols. propusieron englobar a los niños con sibilancias en 3 fenotipos.

- **Sibilancias precoces transitorias:** niños que presentan episodios de sibilancias de inicio en los tres primeros años de vida, usualmente en el contexto de procesos virales, y que a los 6 años ya no las presentan.
- **Sibilancias persistentes:** niños que inician las sibilancias antes de los tres años de vida y estas persisten a los 6 años.

- **Sibilancias de inicio tardío:** niños que iniciaron las sibilancias después de los 3 años de edad.

Los niños de los dos últimos grupos presentaban riesgo aumentado de sibilancias y asma en la adolescencia y vida adulta. Estudios posteriores sobre la cohorte de Tucson revisaron y modificaron los fenotipos(98). Figura 5.

- **Sibilancias transitorias:** comienzan en el primer año de vida y no se repiten pasada la época preescolar.
- **Sibilancias persistentes no atópicas:** de inicio en la infancia precoz y pueden persistir hasta la edad escolar. No asocian signos de atopia.
- **Sibilancias persistentes IgE mediadas o atópicas:** pueden comenzar en la infancia o más tardíamente, su prevalencia se incrementa con la edad. Se asocian con atopia.

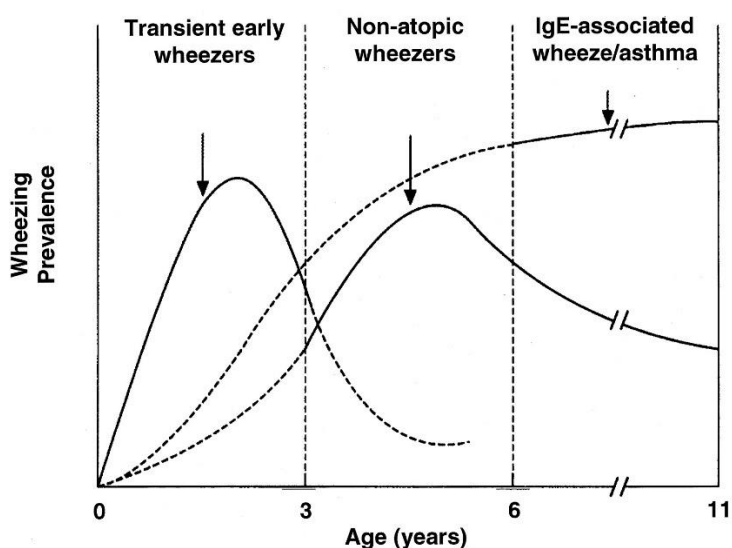


Figura 5. Fenotipos de sibilancias. Las líneas discontinuas sugieren que la evolución de las sibilancias puede modificarse por múltiples factores. Tomado de: Martínez.Pediatrics.2002(99).

Mediante la cohorte de Tucson, se intentó desarrollar un índice pronóstico sobre las probabilidades de los niños de padecer asma después de los 6 años, según cumplieran unos criterios mayores y menores. Es el *Asthma Predictive Index (IPA)*. La validez de este índice se ha considerado bajo, con un porcentaje de falsos positivos hasta 53% de los niños y de falsos negativos hasta un 13%. En 2004, Guilbert y cols. añaden al IPA el criterio de la sensibilización alérgica; lo llaman IPA modificado y consiguen mejorar parcialmente el

Valor Predictivo Positivo (77%) y Valor Predictivo Negativo (68%). Posteriormente otros estudios de cohortes han intentado desarrollar índices predictivos de asma. Desde el estudio prospectivo con la cohorte de la isla de Wight en Gran Bretaña(100), utilizando variables medidas por cuestionario, el estudio PIAMA en los Países Bajos, el PARC (Predicting Asthma Risk in Children) a través de datos recogidos desde Atención Primaria, basados en frecuencia y gravedad de las sibilancias... Todos son herramientas no validadas, y ninguna ha conseguido mejorar los valores predictivos del IPA(101).

A los tres fenotipos de Tucson se le añadió posteriormente un cuarto, incluido ya en el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil(10), el fenotipo de **sibilancias intermitentes severas**, caracterizado por episodios graves de sibilancias de inicio en niños lactantes y preescolares, asintomáticos entre episodios y con rasgos atópicos (dermatitis atópica, sensibilización a alérgenos aéreos o alimentarios y eosinofilia periférica).

También basándose en la evolución temporal de los síntomas, en el 2008 se publica el estudio AVON, un gran estudio prospectivo sobre niños ingleses que determina 6 fenotipos según el momento de inicio de las sibilancias(102):

- Sibilantes nunca o infrecuentes.
- Sibilantes tempranos transitorios: no se prolongan después de los 42 meses.
- Sibilantes tempranos prolongados: no se prolongan después de los 62 meses.
- Sibilantes de presentación intermedia: comienzan después de los 18 meses.
- Sibilantes de presentación tardía: comienzan después de los 3 años
- Sibilantes persistentes: presentes desde los 6 meses en adelante.

• **Otros fenotipos de sibilancias.**

Se han propuesto multitud de fenotipos de sibilancias infantiles, con diferentes cortes de edad, o basados en desencadenantes... A partir de los 6 años parece que los niños con sibilancias presentan unas características más asimilables a las demás edades de la vida. Por tanto, a partir de esa edad podría aplicarse a los niños los **fenotipos de la Global Initiative for Asthma (GINA)**(11) que ha clasificado como fenotipos más probables:

- **Asma con obesidad:** En pacientes obesos.
- **Asma alérgico:** suele iniciarse en la infancia. Se asocia a otras enfermedades de base atópica como dermatitis atópica, rinitis alérgica o alergia a alimentos o

fármacos. Los pacientes suelen mostrar signos de inflamación de vía aérea como eosinofilia en esputo inducido y suelen responder bien al tratamiento con corticoides

- **Asma no alérgico:** no asociado a atopia. El esputo puede mostrar neutrofilia o ser paucigranulocítico. Presentan peor respuesta a corticoides. Existen estudios que afirman que en ocasiones puede comportarse a nivel bronquial igual que el asma alérgico, con eosinofilia y otros signos de inflamación IgE mediado(103).
- **Asma de presentación tardía:** De inicio en edad adulta. Mas frecuente en mujeres. No tiene base alérgica. Suele presentar mala respuesta a corticoides, precisando dosis altas o incluso relativamente refractarios.
- **Asma con limitación de flujo fija.** Pacientes con limitación fija al flujo aéreo, se cree que debido a remodelación de la vía aérea con poca inflamación demostrable.

- ***Fenotipos en asma grave infantil.***

Dentro de los pacientes asmáticos el subgrupo que presenta asma grave (se estima entre un 5 y 10% del total de los asmáticos), también se ha intentado clasificar en fenotipos. El asma grave infantil ha sido categorizada en diferentes fenotipos según distintas variables(104), resumidas a continuación.

Según la edad:

- **Preescolares (0 a 5 años).** Es un grupo muy heterogéneo en cuanto a clínica, patrón inflamatorio anatomopatológico. La mayoría de los niños con asma severo presenta sibilancias en los primeros 24 meses de vida. El diagnóstico de asma se realiza de media a los 60 meses de vida. Los niños con asma severo tienen alta prevalencia de dermatitis atópica y otros signos de atopia.
- **Escolares (6-11 años):** los niños en esta franja de edad presentan un fenotipo más estable, se demuestra que los niños con hiperreactividad bronquial a los 9 años tienen tres veces más riesgo de remodelado de la vía aérea en el futuro(105).
- **Adolescentes:** los niños que continúan con asma en la adolescencia a menudo tienen atopia asociada. Su Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1) es

inferior al valor teórico para su edad, y se comprueba que en este grupo puede ya existir remodelado de la vía aérea(106).

Según la respuesta al tratamiento:

No existen consensos en niños sobre como medir la respuesta al tratamiento. En niños se ha propuesto utilizar cuestionarios, respuesta a broncodilatadores, reducción del FeNO espirado, reducción de la eosinofilia en esputo. La GINA considera que todos los niños con riesgo de asma, que presenten más de 3 episodios de sibilancias anualmente y estos duren más de 10 días, sobre todo si son atópicos o con antecedentes familiares de asma, inicien tratamiento con corticoides inhalados....

Según la evolución clínica:

Dependiendo del número y gravedad de las exacerbaciones, se han identificado tres patrones en el asma severa infantil.

- **Exacerbaciones escasas pero severas.** Suelen deberse a infecciones concomitantes o a exposiciones masivas a alergenitos. No se ha encontrado evidencia de eosinofilia en la vía aérea entre ataques.
- **Asma de “patrón lábil o frágil”.** Es un tipo de asma grave caracterizada por oscilaciones profundas del flujo espiratorio. Consta de dos subtipos, I y II, según la naturaleza de la obstrucción. Ha sido poco estudiada en población infantil.
- **Asma severa con sensibilización a hongos.**

Según el patrón inflamatorio.

Se basa en el tipo de células predominante en esputo. En niños es problemático y no estable a lo largo del tiempo(107).

- **Eosinofílico:** más de 3% de eosinófilos en esputo. El fenotipo eosinofílico se relaciona con el asma alérgico y el patrón Th2 alto. La mayoría responden bien a corticoides inhalados.
- **Neutrofílico:** más de 61% neutrófilos en esputo. Es raro en niños. Se asocia a asma de mal control, con pobre respuesta a corticoides. Se correspondería con patrón Th2

bajo y ausencia de atopia. Se ha asociado a infecciones (Moraxella, Streptococo, Haemophilus) en su patogenia y exposición a tabaco.

- **Paucigranulocítico:** ambos tipos de células en valores normales en esputo (eosinófilos menos de 3%, neutrófilos menos de 60%). Se encuentra tanto en niños como en adultos. Podría ser el fenotipo implicado en la cohorte de “sibilancias precoces” y asociadas a infecciones virales banales. Se asociaría a clínica más leve, con menos exacerbaciones y sin deterioro de la función pulmonar.

En niños, en situación de asma estable, predominan el fenotipo paucigranulocítico y el eosinofílico. El asma neutrofílica en niños es muy rara. El fenotipo eosinofílico es el más severo y propio de niños atópicos. Suele asociar mayor hiperreactividad y más deterioro de la función pulmonar que el neutrofílico. En las exacerbaciones suele hallarse un patrón eosinofílico, aunque durante el curso de la exacerbación asmática, se ha visto que el patrón en niños puede variar de eosinofílico a neutrofílico dependiendo de una infección concomitante viral o bacteriana.

Las investigaciones más recientes intentar definir nuevos fenotipos basándose no solo en una o pocas características, sino en grandes cantidades de datos de cada paciente. Mediante técnicas estadísticas de análisis de conglomerados, se han definidos grupos (“clusters”) en asma severo, que podían tener implicaciones pronósticas y terapéuticas. En niños se han identificado 4 clusters de asma severo, basados en la presencia de atopia, edad de aparición de la clínica y restricción al flujo del aire(108).

Y después de tanto esfuerzo investigador respecto a la clasificación en fenotipos, la última actualización de la GINA, al menos respecto al asma en menores de 5 años, considera que las clasificaciones de fenotipos de sibilancias no se han demostrado estables y por tanto no las recomienda. En su lugar la GINA recomienda un enfoque basado en la probabilidad de tener asma, según el patrón, frecuencia y gravedad de los síntomas(11).

4.3 Endotipos de sibilancias.

Los últimos años se ha intentado agrupar a los pacientes asmáticos, tanto adultos como niños, en **endotipos**, que serían diferentes subtipos de asma, definidos en base a un mecanismo funcional o fisiopatológico único. Su objetivo principal es mejorar e individualizar el tratamiento que precisa cada paciente y mejorar la capacidad de

pronosticar la evolución de la enfermedad en cada individuo(109). Los endotipos se refieren a diferentes procesos fisiopatológicos, caracterizados por distintos biomarcadores y distinta respuesta al tratamiento. Un mismo endotipo podría manifestarse como fenotipos diferentes. Figura 6.

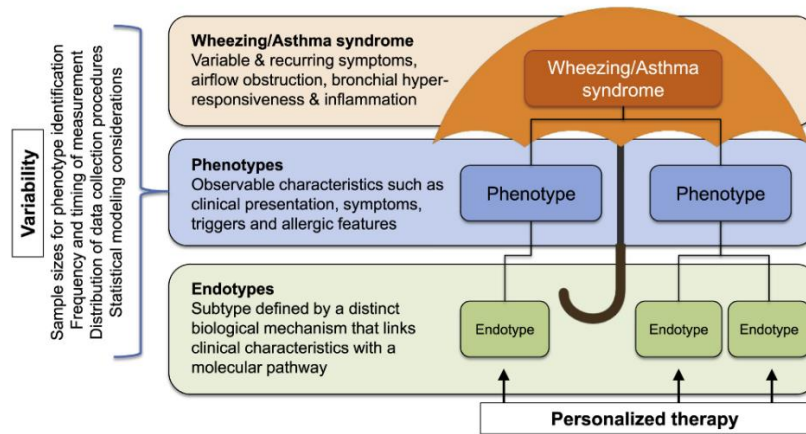


Figura 6. Asociación entre endotipos y fenotipos. Tomado de: Fitzpatrick. 2019(110).

Se han identificado 7 parámetros relevantes a la hora de definir endotipos: clínica, biomarcadores, función pulmonar, genética, anatomía patológica, epidemiología, respuesta al tratamiento. Cada endotipo debe cumplir al menos 5 de 7 características.

El uso de los biomarcadores ha sido fundamental a la hora de definir los endotipos. Un biomarcador es un indicador biológico cuantificable que puede proporcionar una medida objetiva de un nivel de salud o enfermedad. Los biomarcadores en el asma se han utilizado sobre todo para distinguir el endotipo inflamatorio T2-alto vs T2-bajo, es decir aquellos pacientes en los que subyace un aumento de la vía inflamatoria Th2 vs los que no. Figura 7.

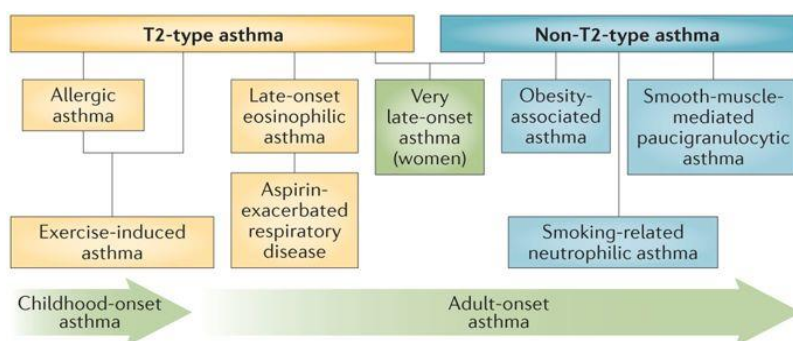


Figura 7. Endotipos de asma según patrón inflamatorio. Tomado de: Holgate. Asthma.2015(111).

En los niños actualmente el número de biomarcadores disponibles es limitado, destacando los eosinófilos en sangre y esputo, la Ig E sérica, la periostina y el FeNO(112).

Una propuesta de clasificación del asma infantil según Endotipos(107) se muestra en la tabla I:

Tabla 1. Endotipos de asma infantil.

	Inicio	Relacionado	Respuesta a tratamiento	Biomarcador
Tipo I. <i>Asma leve-intermitente</i>	Inicio precoz	Aeroalergen	Dosis bajas corticoide inhalado	FeNO
Tipo II. <i>Asma con crisis graves y múltiples aeroalergen</i>	Durante la niñez	Múltiples aeroalergen Eosinofilia	Dosis altas corticoides inhalados	FeNO Periostina IGE específica
Tipo III. <i>Asma grave neutrofílica</i>	Tardío	Obesidad Neutrofilia	Refractario a dosis altas corticoides	IL17-A

Otra clasificación en endotipos referida a asma grave, según Wenzel(113), y que sería adaptable a niños y adultos es la siguiente:

- asma alérgica de inicio precoz.
- asma persistente eosinofílica.
- micosis alérgica broncopulmonar.
- asma en mujeres asociada a obesidad.
- asma neutrofílica.

A medida que consiga avanzarse en una sistematización de los diferentes endotipos de asma, podrá individualizarse el tratamiento a cada paciente según su endotipo y fenotipo, consiguiéndose un mejor control de la enfermedad.

5. ESTUDIOS DE PREVALENCIA DEL ASMA

5.1 Estudios de prevalencia por cuestionarios.

La prevalencia de una enfermedad es la proporción de personas que sufren la enfermedad con respecto al total de la población en estudio. La incidencia es el número de nuevos casos de esa enfermedad que han aparecido en un tiempo determinado, en relación al número de habitantes de la zona estudiada. Para el estudio del asma, como enfermedad crónica que es, se ha empleado ampliamente la prevalencia como medida de la enfermedad y como medida de comparación entre diferentes poblaciones afectadas.

En las últimas décadas se habían realizado en todo el mundo numerosos estudios que alertaban de un aumento de la prevalencia de asma, pero eran metodológicamente diferentes, y no podía establecerse comparaciones entre ellos con evidencia científica. Para solucionar este problema a principios de los años 90 se inicia el primer gran estudio multicéntrico europeo sobre asma y enfermedad alérgica en el joven, el “European Community Respiratory Health Survey”. Utilizó un cuestionario estandarizado para su primera etapa, consiguiendo 200.000 participantes(114).

Análogo a este, para la edad pediátrica, se diseña el estudio ISAAC (Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood), que comienza en 1991, ha incluido más de 100 países y casi 2 millones de niños, en 21 años de duración(3).

5.2 Estudio ISAAC (Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood).

Es un proyecto mundial de investigación sobre la prevalencia y los factores de riesgo del asma y otras enfermedades alérgicas en la infancia(115).Se basa en el estudio colaborativo de investigación mundial más grande hasta la fecha. Participan 306 centros de 105 países.

Nace con el objetivo de investigar asma, rinitis y eccema en la edad infantil y adolescencia, para monitorizar la enfermedad y poder desarrollar medidas ambientales de control. Se inicia en el año 1991 y ha finalizado en el año 2012.

El estudio ISAAC se ha convertido en el estudio de prevalencia de asma más importante a nivel mundial. Su recogida de datos se basa en un cuestionario estandarizado,

lo que permite la comparación entre poblaciones, una de las principales limitaciones en los anteriores estudios de prevalencia de asma. La población de estudio han sido niños de 6-7 años por una parte (cuestionario respondido por los padres) y adolescentes de 13-14 años, por otra. Se considera el estudio de prevalencia de una enfermedad más grande jamás realizado a nivel mundial. Se inició como un proyecto de cooperación internacional, auspiciado desde Nueva Zelanda y se han ido adscribiendo múltiples países de todo el mundo. Se ha desarrollado en varias fases:

La fase I ha estudiado la prevalencia de asma, dermatitis atópica y rinoconjuntivitis atópica. Ha demostrado una gran prevalencia de estas patologías, pero con grandes variaciones entre diferentes países y zonas. En la primera fase participaron 700.000 niños. Se describió la prevalencia y gravedad de esos procesos en los dos grupos de edad en 156 centros de 56 países. Figura 8

Se extrajo como conclusión principal la alta prevalencia de asma y patologías alérgicas, y las amplias diferencias entre zonas. Se concluyó asimismo que la gran variabilidad encontrada en prevalencia en diferentes zonas debía deberse al menos en parte a factores ambientales.

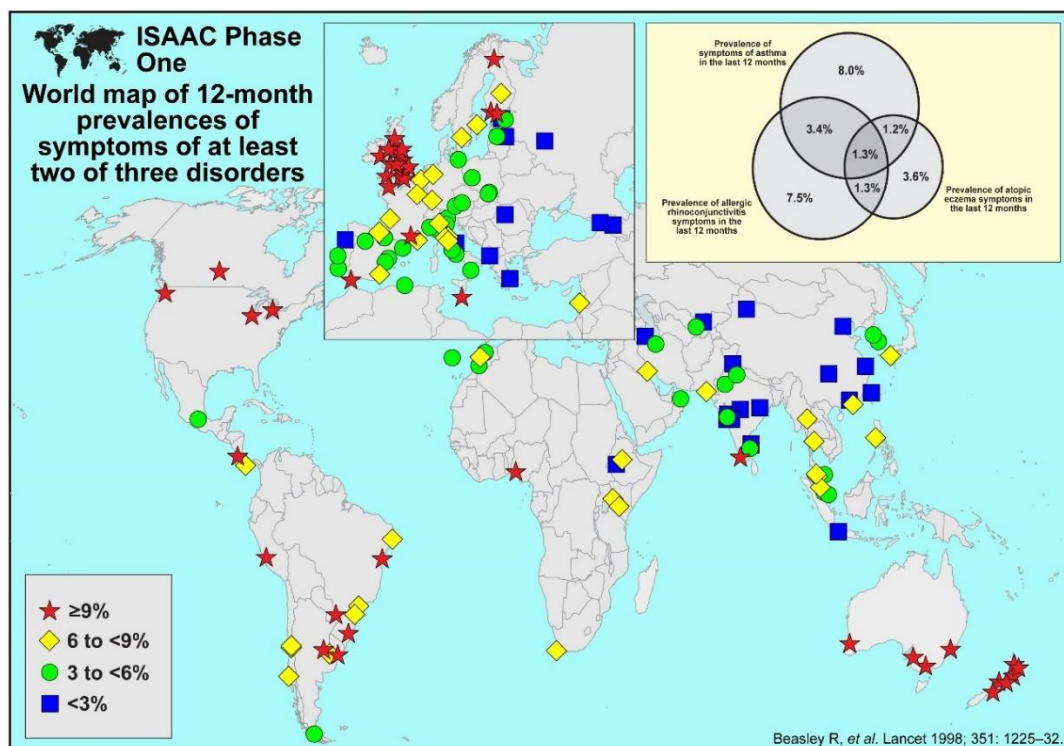


Figura 8. ISAAC fase I. Tomado de: Asher. 1995(115).

La fase II pretendía estudiar en profundidad factores de riesgo y protectores implicados en el asma y las enfermedades alérgicas, que pudieran explicar las diferentes prevalencias observadas en la primera fase(116). También ha estudiado la carga genética del asma, buscando asociaciones con genes posiblemente implicados. Se estudiaron muestras representativas de la población de cada país. Se ha llevado a cabo en 30 centros de 22 países.

La fase III se inició en el año 2003 y sus objetivos han sido analizar la evolución de la prevalencia de asma y enfermedades atópicas en los 10 años transcurridos desde la fase I, con una recogida de datos idéntica a la de esa primera fase, para mejorar las comparaciones, e insistiendo en factores implicados en la patogenia. Asimismo, en la fase III, se dio la oportunidad a países que no habían participado en la fase I de unirse al estudio. En realidad, la fase III es una repetición de la primera fase, añadiendo un cuestionario sobre factores ambientales. Por primera vez, se han obtenido datos internacionales comparables en la evolución de la prevalencia de síntomas asmáticos, rinoconjuntivitis y eccema. Participaron 233 centros de 97 países, con 798.685 participantes. Se ha reportado una prevalencia de asma de más de 20% en adolescentes de 13-14 años de Iberoamérica, Australia, Europa, América del Norte y Sudáfrica. Mientras que presentan prevalencias de menos del 5% los niños de la India, Asia Pacífico, este del Mediterráneo y Norte y Este de Europa. En el grupo de niños de 6-7 años los resultados fueron similares(3).

El ISAAC a nivel mundial arroja la conclusión que entre la primera fase y la tercera (media de 10 años), los países con ingresos bajos y medios que previamente tenían prevalencias bajas, habían aumentado su prevalencia de síntomas asmáticos, mientras que aquellos países que en fase I tenían altas prevalencias, estas se habían estabilizado o incluso descendido levemente en algunos casos.

En general, el ISAAC aporta datos de asma infantil del 10.7% en niños y 8.2% en niñas de 6-7 años, y del 9.3% en niños y 9.2% en niñas de 13-14 años. Estos valores parecen constantes en los adolescentes desde 1994 (momento de los primeros datos) y 2002, mientras que han aumentado de manera importante en el grupo de 6-7 años.

En 2012 se fundó la GAN (Global Asthma Network) para continuar y ampliar el estudio ISAAC; actualmente se encuentra en proceso en numerosos centros investigadores a nivel mundial(117).

5.3 Estudio Internacional de Sibilancias en el Lactante (EISL).

Al amparo del éxito y la cantidad de información aportada por el proyecto ISAAC, se decidió realizar un proyecto similar focalizado en el grupo etario de población infantil excluida del ISAAC, los lactantes. Se conocía que la mayoría de los asmáticos inician los síntomas en los primeros años de vida, y que es una franja de edad en que las sibilancias son muy frecuentes, no siempre implicando el desarrollo de un asma posterior.

El EISL es un estudio poblacional multicéntrico internacional, de tipo transversal, en el que han participado diferentes países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, fundamentalmente de centros de América Latina y Europa, incluida España. Se inició en 2005. La metodología se basó en la empleada por el ISAAC y los países participantes son los que han participado en la fase 1 o 3 del ISAAC. Se reclutaron lactantes entre 12-15 meses. El instrumento empleado es un cuestionario de sibilancias durante el primer año de vida, junto a preguntas sobre aspectos epidemiológicos, terapéuticos y ecológicos. El cuestionario ha sido validado por algunos de los centros participantes.

Es el estudio multicéntrico sobre sibilancias en lactantes más grande realizado. Incluyó 30.093 niños de 17 centros (12 centros de Iberoamérica, aportando 23.689 niños y 5 centros de Europa, aportando 5063 niños). Cinco de los centros fueron españoles (Valencia, Cartagena, Bilbao, La Coruña, Salamanca), y también participó un centro de Países Bajos. Salamanca participó con 1.164 niños lactantes cuyas encuestas se realizaron en casi todos los centros de salud de la provincia de Salamanca, con datos tanto del medio urbano como rural(118).

Sus objetivos principales fueron conocer y comparar la prevalencia de las sibilancias recurrentes, su frecuencia y severidad, la asociación o relación con otras enfermedades respiratorias como la neumonía, así como los potenciales factores de riesgo asociados a sibilancias recurrentes, investigando posibles factores tanto genéticos como ambientales, presentes en tanto en el periodo gestacional como en el primer año de vida.

Este estudio, como el ISAAC, utiliza definiciones de caso y metodología estandarizadas, lo que incrementa el valor de las comparaciones.

El EISL demostró que existen diferentes prevalencias para las sibilancias recurrentes en los lactantes según zonas geográficas y determinó unos factores de riesgo modificables, que podrían contribuir al control de estas patologías(119).

El EISL estimó una prevalencia de sibilancias recurrentes (3 o más episodios) en el primer año de vida de un 20% de los lactantes, con elevadas diferencias entre unas zonas y otras. Indica que la prevalencia de sibilancias y sibilancias recurrentes varía ampliamente, siendo mucho mayor en Latinoamérica que en Europa. En Latinoamérica la prevalencia de sibilancias recurrentes fue del 23.7% mientras que en centros europeos es del 15%, con un 18% de los niños con sibilancias ocasionales(119).

Se señalaron como factores de riesgo de sibilancias recurrentes:

- el catarro en los primeros 3 meses de vida: aparece como el principal factor de riesgo.
- la asistencia a guardería.
- primer episodio de sibilancias en los primeros 3 meses.
- sexo masculino.
- madre fumadora en el embarazo.
- historia familiar de asma o rinitis.
- la lactancia materna más de 3 meses y la educación maternal fueron factores de protección.

5.4 Impacto del asma y las sibilancias en los niños españoles.

En general el comportamiento del asma en la población infantil española es similar a otros países de nuestro entorno, con prevalencias medias en torno al 10% de la población infantil afectada. En España existe gran variabilidad entre zonas, presentado prevalencias mucho más altas las zonas costeras del norte del país, hasta 15%, con zonas de interior con prevalencias mucho más bajas, rondando el 7%(120).

Prevalencia de asma activo en España por diagnóstico médico

La Encuesta Nacional de Salud (ENSE) es un instrumento para medir el estado de salud en la población española. Es un proyecto del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en colaboración con el Instituto Nacional de Estadística(121), de

periodicidad quinquenal. Los últimos datos corresponden al año 2017 y se publicaron en junio de 2018. Entre las entidades que estudia se encuentra el asma, medido por diagnóstico médico. En su última edición arroja porcentaje de población infantil (0 a 14 años) española afectada por asma de 4.56%, (16.300 niños) con cifras para los varones un poco superiores, de 5.39% que para las niñas (3.69%). Por edades, 4.5% para menores de 4 años, 5.8% para niños de 5 a 9 años y del 5.6% entre 10 a 15 años, con amplias diferencias entre zonas geográficas.

La ENSE también estudia las prevalencias de enfermedad alérgica crónica excluyendo el asma alérgica, que englobaría como máximo exponente la rinoconjuntivitis. En el conjunto de España están afectados 736.800 personas, con predominio para los hombres en relación a las mujeres.

Los estudios de prevalencia de asma por diagnóstico médico reflejado probablemente infradiagnostican el asma infantil, por el recelo de los médicos de reflejar en la historia clínica o etiquetar como “asma” a un niño con episodios intermitentes de sibilancias o disnea. Para el pediatra supone un rato saber si un niño concreto va realmente a padecer asma en el futuro, o, por el contrario, pertenece al grupo de los dos tercios de los niños con sibilancias que de adultos no padecerán asma(122).

Mortalidad por asma en España

La tasa de mortalidad por asma en los niños en España, según datos del INE del año 2005 se encuentran entre 0.0 y 0.7 por 100.000., mientras que, para todas las edades, la tasa de mortalidad por asma era 2.1 casos por 100.000 habitantes(123). En España, al igual que en los países de su entorno, se constata una disminución de la mortalidad por asma para todas las edades a partir de los años 90, en relación seguramente a la generalización del uso de los corticoides inhalados(17). Esa disminución se produce para todos los grupos de edad, si bien ha sufrido fluctuaciones debido a cambios en la nomenclatura y en el modo de recogida de los datos.

Coste económico del asma en España

En España un estudio estimó el coste total de manejo de asma de los niños menores de 16 años españoles en 532 millones de euros, con un coste medio anual estimado por niño asmático de 1149 euros(124). El 60% de esos costes son directos, siendo el más elevado la asistencia en Atención Primaria 30%, y después el gasto farmacéutico (20%). A

eso habría que añadir los costes indirectos, como los días laborales de los cuidadores y escolares perdidos. El gasto medio de cada niño asmático en España se estima entre 403 y 5380 euros anuales en función de la gravedad. Una parte muy importante del gasto deriva de situaciones prevenibles, como son las hospitalizaciones y las urgencias. Por tanto, el buen control de la enfermedad, que evita reagudizaciones e ingresos es el mejor modo de ahorrar costes al sistema sanitario.

España en el estudio ISAAC

España participó en el estudio ISAAC en fase III, con más de 28.000 niños del grupo de 6-7 años y más de 31.000 adolescentes de 13-14 años. Intervinieron centros de 10 áreas geográficas: La Coruña, Asturias, Barcelona, Bilbao, Cartagena, Castellón, Pamplona, San Sebastián y Valencia, y además Valladolid tan solo en el grupo de los adolescentes. Estas zonas estudiadas pueden dividirse por sus características geográficas en 3: zona costera del norte y Atlántico, costa este Mediterránea y zona interior peninsular. Son zonas con grandes diferencias en cuanto a clima, vegetación, pólenes...

Se ha referido una prevalencia de sibilancias con grandes variaciones según el área geográfica, del 7.1% al 12.9% en el grupo de niños de 6-7 años y del 7.1% al 15.3% para los adolescentes.

Los niños con cifras más altas de prevalencia de sibilancias procedían de la Coruña y Bilbao para los pequeños, y para la Coruña y Asturias en los adolescentes. Se extrajo la conclusión de que en España se dan diferencias significativas en la prevalencia entre zonas geográficas, y que las sibilancias son más frecuentes en las regiones de la vertiente atlántica de la península(125). Destacan grandes diferencias geográficas, con un área de alta prevalencia en las provincias costeras del norte de España (Asturias, Galicia...) y un área de significativamente menos, en la zona mediterránea y zonas del interior.

Ningún centro de la Comunidad de Castilla y León participó en el ISAAC en la rama de los niños. Tan solo se obtuvieron datos de adolescentes de un centro, Valladolid. La provincia más cercana geográficamente a Salamanca en participar en el ISAAC en niños de 6-7 años fue Madrid, que difiere totalmente en cuanto a densidad de población, industria, contaminación... Figura 9

altas en Bilbao, con un 18%. Posteriormente se añadieron datos de otros centros participantes, como Salamanca, Pamplona...Pone de manifiesto también las altísimas cifras de lactantes que han presentado sibilancias en el primer año de vida, hasta un 30%. Se constata como factor protector la lactancia materna exclusiva y como factores de riesgo la asistencia a guardería, los antecedentes maternos de asma y rinitis, el padecer dermatitis atópica y el que la madre haya fumado durante el embarazo(128, 129).

6. SALAMANCA COMO ESCENARIO DE ESTE ESTUDIO

La provincia de Salamanca aportó una cohorte de 1164 niños al estudio EISL en España. Sin embargo, no tuvo la oportunidad de participar en el estudio ISAAC en ninguna de sus fases. Tampoco participó ninguna región próxima ni siquiera dentro de la Comunidad Autónoma de Castilla y León en ninguna de las fases del ISAAC en el estudio a los niños de 6-7 años. Para la rama del estudio de los adolescentes hubo un único centro participante dentro de Castilla y León que fue Valladolid, que aportó 300 niños.

Así pues, no existen datos sobre prevalencia de asma, sibilancias ni patología alérgica de población representativa por cercanía de área geográfica a la de Salamanca. El centro más cercano que aportó datos sobre niños de 6 años al estudio ISAAC fue Madrid, que, aunque con cierta proximidad geofísica a Salamanca, difiere enormemente en las características ambientales y derivadas de la actividad humana, siendo Salamanca un área poco poblada, con muy poca industria, y Madrid lo diametralmente opuesto.

6.1 Localización y características principales de la provincia de Salamanca.

Salamanca, nombre a la vez de la provincia y de su capital, es una provincia de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, localizada en su extremo suroccidental, limítrofe con Portugal al oeste y por la Comunidad de Extremadura al Sur. Forma parte de la Meseta Norte de la península ibérica. La provincia de Salamanca cuenta con una extensión de 12.349 km², siendo la tercera provincia de Castilla y León por extensión. Cuenta con una población de 331.473 habitantes, de los cuales, 143.978 viven en su ciudad capital. La provincia tiene una densidad de población muy baja, de 28.6 hab/km². (0.75% de los

habitantes de España), repartidos entre sus 362 municipios(130). Es la segunda provincia de España con mayor número de municipios por detrás de Burgos.

Geográficamente existe una gran variabilidad dentro de la provincia, en su conjunto presenta zonas con diferencias muy marcadas. Su altitud media es de 823 metros sobre el nivel del mar, con diferencias desde los 1428 metros sobre el nivel del mar (ms.n.m), correspondiente al pico del Canchal, en la Sierra de Béjar, al punto más bajo, con 116 ms.n.m, en el Salto de Saucelle, en Las Arribes.

Entre sus áreas regionales diferenciadas se encuentra la dehesa, conocida como “Campo Charro”, la serranía (Sierras de Gata, de Francia y de Bejar), la llanura con cultivo de cereales (Armuña, Peñaranda y Tierra de Alba), las zonas de regadío extenso (Las Villas) y las zonas de Las Arribes del Duero.

Población

Según el Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es consultado el 23 junio 2019), con datos de 2018, la provincia cuenta con 331.473 habitantes, de los cuales 143.978 viven en la capital (43% de la población). La mayoría de los municipios tienen menos de 1000 habitantes. Presenta una tasa de inmigración baja, de 6.12 inmigrantes/1000 habitantes.

Climatología

A nivel climatológico presenta clima mediterráneo continental, con marcadas influencias atlánticas. Los inviernos son fríos y semihúmedos y los veranos calurosos y secos. La temperatura media anual en la ciudad de Salamanca es de 12°C, presentando de forma ocasional, las mínimas más frías de España en invierno. Sin embargo, la provincia presenta zonas climatológicamente muy distintas, destacando el microclima de la zona de las Arribes, con varios grados más de media.

A nivel de pluviosidad asimismo presenta zonas muy diferentes, variando desde la zona más seca, correspondiente a la comarca de Las Villas y Salamanca capital, con niveles de 400 mm anuales, hasta zonas tan lluviosas como la sierra que ronda el nivel de 1000 mm anuales.

La ciudad de Salamanca, que engloba la mayoría de la población, presenta un clima semiárido que se considera “estepa-frío”.

Economía y contaminación

Salamanca dispone de muy escasa industria, dedicándose al sector industria tan solo un 11.1% de su población activa. La mayoría de su población, un 69%, se dedica al sector servicios, y un 6.9% al sector agrícola. Considerando solo la capital el 86% de su población activa se dedica al sector servicios, con un peso muy importante de la función pública. En el medio rural destaca la actividad agraria y ganadera.

Se considera contaminación “cualquier condición atmosférica bajo la cual los elementos o componentes presentes en la atmósfera alcanzan concentraciones suficientemente elevadas respecto a su nivel ordinario como para que se produzcan efectos en el hombre, animales, vegetación u objetos”. En Salamanca existe poca contaminación proveniente de la industria, sin embargo, tiene niveles de ozono altos. En la provincia existen 3 estaciones meteorológicas, dos en la ciudad y una en El Maíllo, en las estribaciones de la sierra de la Peña de Francia. Presenta un índice de calidad del aire (ICA) rondando los 45 (medida de junio 2019), debido sobre todo al contaminante ozono.

El European Air Quality Index (consulta on-line <http://airindex.eea.europa.eu>, 23 de junio de 2019) clasifica el índice de contaminación ambiental para las estaciones de Salamanca en nivel 2 o “fair” (escala de 1 a 5 de menos a más contaminación), debido al ozono.

Vegetación y pólenes

Las marcadas diferencias entre unas zonas y otras a nivel de climatología y pluviosidad son la razón de la gran diversidad de vegetación y pólenes de la región. Existen bosques caducifolios, destacando los hayedos, abedules, robledales... y al lado de los ríos fresnos, chopos, sauces. y otros perennifolios destacando las encinas, pinares... En los fondos de los valles y zonas planas se encuentran numerosas zonas dedicadas a la agricultura y ganadería, y destacan prados y pastizales, donde predominan una gran variedad de gramíneas. En altitudes por encima de los 2.100 metros se encuentran pastizales de alta montaña. La mayor parte de la superficie dedicada al cultivo se ocupa por cultivos herbáceos, con gran importancia del cultivo del cereal, aunque también destaca la remolacha azucarera y el girasol como principales cultivos industriales. Las plantas ornamentales, en parques y jardines, muestran predominio de las de gran resistencia térmica como cipreses, cedros, plátanos de sombra, aligustres, castaños de indias.

La polinosis es el conjunto de patologías alérgicas producidas por el polen. La polinosis se clasifica en relación a tres épocas del año:

- finales de otoño e invierno: destaca el polen de los cipreses, *fagaceae*, *salicaceae* y *betulaceae*.
- primavera e inicio de verano: gramíneas, oleacea, plantago...
- verano y comienzo de otoño: *chinopodiaceae* y *ateraceae*.

El tipo polínico principal de toda Castilla y León son las gramíneas, tanto de forma cuantitativa como responsable de alergias. Se encuentra presente en el aire de forma casi continua a lo largo de todo el año, pero el pico máximo se registra en mayo y junio. En Salamanca en 2007 se registró la mayor cantidad anual 7.548 granos /m³. Dependiendo de las condiciones climatológicas y las lluvias el momento de polinización principal puede retrasarse incluso hasta finales de julio (www.saludcastillayleon.es, consultado el 23 junio 2019)

En un estudio realizado sobre población de Castilla-León(131) sobre pacientes alérgicos a pólenes, el 53.9% estaban sensibilizados a gramíneas, 14.1% a oleáceos, 8.6% a chenopoidáceas, 6.3% a cupresáceas y 2.3% a plátano de sombra. Según ese estudio, el polen de gramíneas es la causa más frecuente de asma alérgico en Castilla y León.

6.2 Prevalencia de sibilancias y asma en Salamanca y Castilla y León.

Según la Encuesta Nacional de Estadística

Según la Encuesta Nacional de Estadística, basada en datos registrados de asma por diagnóstico clínico, en Castilla y León, un 5.5% de los menores de 14 años tienen diagnóstico médico registrado de asma, con una diferencia entre sexos importante, siendo el sexo masculino más afectado, con un 7.63% para los niños y 3.34% para las niñas. (consultado en www.ine.es el 25 mayo 2019).

La encuesta también estudia las prevalencias de enfermedad alérgica crónica excluyendo el asma alérgica, que englobaría como máximo exponente la rinoconjuntivitis. En Castilla y León afecta a 251.600 personas, con reparto similar entre sexos (127.500 hombres, 124.100 mujeres). En el conjunto de España afecta a 736.800 personas, con

predominio para los hombres (405.200 en relación a 331.600 mujeres). En cuanto a la enfermedad alérgica, incluyendo rinoconjuntivitis, en Castilla y León afecta a 251.600 personas, sin diferencias remarcables entre sexos (127.500 hombres, 124.100 mujeres, en el momento de la consulta).

Según el estudio ISAAC en Castilla y León

El único centro de Castilla y León participante en el estudio ISAAC III fue Valladolid, y solo con adolescentes de 13-14 años. Esta fase se llevó a cabo entre los años 2001 y 2002. En la población de adolescentes de Valladolid de 13-14 años, se informó de una prevalencia de sibilancias en el año previo de un 8.2%(125).

Por tanto, no se dispone de datos en el estudio ISAAC sobre población infantil de Salamanca ni de Castilla-León.

Estudio EISL en Salamanca(118).

Participaron en el estudio 1.164 lactantes de 12 a 15 meses. Se detectó que **el 31.7% de los niños** participantes habían presentado sibilancias en su primer año de vida. Es una cifra alta dentro de la geografía española, comparable a la de ciudades costeras como La Coruña y Valencia. En un **11.6%** de los niños del estudio las sibilancias fueron recurrentes, es decir, en tres o más ocasiones. El 10% de los niños (un tercio de los que habían presentado sibilancias) había tenido episodios graves.

Al estudiar los posibles factores de riesgo asociados a sibilancias recurrentes el estudio encontró asociación estadísticamente significativa con:

- asma materna.
- malos hábitos alimentarios de la madre durante la gestación.
- tabaquismo materno durante el embarazo.
- asistencia a guardería.
- presencia de dermatitis atópica en el niño.
- moho o humedad en la vivienda.
- tener un conejo/hámster o un ave como mascota.

Como factores protectores se identificó la **lactancia materna** exclusiva más de tres meses y la **dieta mediterránea** de la madre durante la gestación.

7. PATOLOGÍAS ALÉRGICAS

7.1 La marcha atópica.

La marcha atópica es un término acuñado para describir la historia natural de asociación de patologías relacionadas con base atópica, que van apareciendo en un sujeto a lo largo de su vida. La atopia es una predisposición personal o familiar a desarrollar una respuesta inmune IgE mediada excesiva a estímulos banales que no deberían motivar dicha respuesta. Se ha descrito “la marcha atópica” como la secuencia de aparición de síntomas alérgicos en diferentes órganos con el paso del tiempo, en el paciente atópico(132). El niño presenta inicialmente alergia alimentaria y dermatitis atópica en la época de lactante, posteriormente desarrolla asma en la época preescolar y por último rinoconjuntivitis en la edad escolar. Las personas atópicas no desarrollan por igual todo ese espectro de patologías, incluso pueden no desarrollar ninguno, o cualquier asociación entre ellos, pero están claramente relacionados. Figura 10.

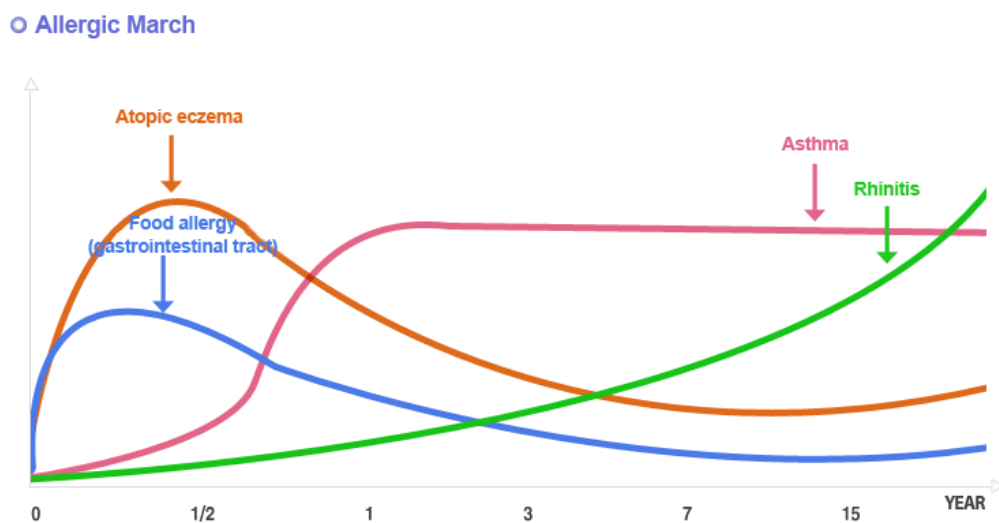


Figura 10. Marcha atópica. Tomado de: http://e-allergy.org/eng/contents/sub03_01.html

Cada paciente puede desarrollar unas patologías y no otras dependiendo de sus condicionantes genéticos y ambientales. Asimismo, la secuencia de patologías no tiene porqué ser la misma, pudiendo iniciarse por rinitis o asma. Y, aunque es más frecuente que la marcha atópica se desarrolle desde la infancia, también puede iniciarse en la vida adulta.

Una revisión sistemática postula que un tercio de los niños con dermatitis atópica en la primera infancia desarrollará asma y dos tercios, rinitis alérgica en los siguientes años(133).

Los últimos años se están llevando a cabo numerosos estudios focalizados en elucidar cual es la relación entre sí de las patologías de la marcha atópica, si es una relación causal, si son las manifestaciones de la misma sensibilización, si son patologías diferenciadas con los mismos condicionantes genéticos y ambientales... Existen muchos datos a favor de que la alteración cutánea de la dermatitis atópica sea el primer paso, a través de la entrada cutánea de antígenos, de la respuesta IgE mediada base del posterior desarrollo de asma y rinitis. No se ha podido demostrar todavía esa relación con la alergia a alimentos(132).

7.2 Rinitis alérgica

La rinitis alérgica es una afección inflamatoria de la mucosa nasal, causada por una respuesta de hipersensibilidad IgE mediada, tanto inmediata como tardía. Se caracteriza porque el paciente presenta episodios recurrentes de rinorrea, prurito nasal, estornudos y obstrucción nasal. A menudo se acompaña de participación ocular con picor ocular, lagrimeo, enrojecimiento ocular, y se conoce como rinoconjuntivitis. Algunos pacientes presentan también síntomas orales con picor del paladar. Secundariamente puede producir tos, irritabilidad, y sensación de cansancio.

Epidemiología

Afecta entre un 10 a 30% de niños y adultos en los países industrializados(134). Según el estudio ISAAC a nivel mundial, la prevalencia de rinoconjuntivitis en niños de 6-7 años es de 8.5% y en niños de 13-14 años de 14.6%(116).

Diversos estudios ponen de manifiesto que la prevalencia está aumentando en los últimos años, sobre todo en los países industrializados, y en los niños mayores y adolescentes. Este hecho se ha comprobado también para los adolescentes españoles(135).

Aunque clásicamente se la ha considerado una patología banal, que no pone en riesgo la vida, conlleva una importante carga económica y morbilidad. Se considera que es la responsable de al menos 2 millones de días de colegio perdidos y 6 millones de días de

trabajo perdidos. El paciente con rinoconjuntivitis alérgica consume casi el doble de medicamentos anualmente que el no alérgico(136) y supone unos costes entre directos e indirectos estimados desde 1.3 billones de dólares anuales en Suecia a entre 9 y 10 billones de dólares anuales en Alemania o Francia o Reino Unido(137).

Los factores de riesgo principales para desarrollar rinitis alérgica son:

- historia familiar de atopia.
- sexo varón.
- nacimiento durante la estación polínica.
- uso precoz de antibióticos
- exposición al humo de tabaco, sobre todo si fuma la madre.
- presencia de IgE total o específica aumentada.

Clasificaciones de la rinitis alérgica

La rinoconjuntivitis alérgica puede clasificarse de diferentes maneras. La **propuesta de la OMS** es la siguiente(138):

- **Según el patrón temporal:**
 - intermitente: menos de 4 días a la semana o menos de 4 semanas.
 - persistente: síntomas más de 4 días a la semana más de 4 semanas.
- **Según la afectación clínica:** leve o moderada-severa según cumpla uno a más de los siguientes criterios de gravedad.
 - afectación del sueño.
 - afectación del rendimiento escolar o laboral.
 - altera las actividades diarias de ocio o deportivas.
 - síntomas problemáticos para el paciente.

La **clasificación antigua** de la rinitis incluía rinitis perenne, rinitis estacional... La rinitis llamada estacional se asocia generalmente a alergia y al tipo de polen presente en esa área geográfica, y a su momento de polinización. La rinitis perenne suele estar asociada a alergia a alérgenos de interior como mohos, ácaros, cucarachas, epitelio de animales domésticos, aunque en algunas latitudes tropicales o subtropicales puede estar asociada a sensibilización a plantas con periodos muy largos de polinización. Sin embargo, en la

actualidad esta clasificación en perenne y estacional se considera poco útil en la práctica clínica, y ha quedado superada.

La **clasificación según el ARIA** (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)(138) es la más aceptada actualmente y validada por un amplio consenso. Figura 11.

Según duración		
INTERMITENTE	PERSISTENTE	
Los síntomas presentes ≤ 4 días a la semana o durante ≤ 4 semanas consecutivas	Los síntomas están presentes > 4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas.	
Según gravedad		
LEVE	MODERADA	GRAVE
Ninguno de los siguientes ítems está presente: - Alteración del sueño - Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas - Afectación de las tareas escolares o laborales - Los síntomas son molestos	- Uno - dos - o tres de los anteriores ítems están presentes	Los cuatro ítems están presentes

Figura 11. Clasificación de Rinitis según ARIA. Tomado de Bousquet 2012(139).

En ocasiones puede ser difícil distinguir clínicamente una rinitis alérgica de una rinitis sin base alérgica. La rinitis alérgica se caracteriza porque el individuo afectado, con la exposición continuada al alérgeno, cada vez presenta mayor sensibilización y más clínica.

Al mismo tiempo se postula que la mucosa nasal, debido a la inflamación continuada se vuelve cada vez más sensible y responde a umbrales cada vez más bajos de alérgenos, y también puede acabar inflamándose ante estímulos no alérgicos como sustancias volátiles, humos, perfumes...

Historia natural de la rinitis y rinoconjuntivitis alérgica

La rinoconjuntivitis alérgica, aunque exista una predisposición genética ya al nacimiento, requiere un periodo de años de exposición al alérgeno hasta desarrollarse. Esta es la causa de que sea infrecuente en menores de 2 años. En niños muy pequeños con síntomas similares, primero deben descartarse otros diagnósticos.

Generalmente, se precisa primero que se produzca la sensibilización al alérgeno y posteriormente se desarrollan los síntomas de rinitis alérgica. Algunos estudios apoyan que se precisan al menos dos estaciones de exposición al polen al que se está sensibilizado para que aparezcan los primeros síntomas de rinitis alérgica.

A partir de los dos años, la prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica va progresivamente aumentando, hasta llegar a un pico en la juventud. Un gran estudio prospectivo del año 2012, realizado sobre 2024 niños, encontró una prevalencia de 5% a los 4 años y de 14% a los 8 años(140). Un reciente metaanálisis confirma que en niños pequeños hay mayor prevalencia en varones, y a partir de la adolescencia y durante la edad adulta, es más prevalente en mujeres(141).

Se estima que el 40% de los adultos con rinitis alérgica habían presentado síntomas ya a los 6 años de edad. El 25% de los adolescentes del EEUU presentan síntomas según algunos estudios. En Europa un metaanálisis de estudios poblacionales refiere que existe entre un 15 a un 37.8% de afectados en la franja de población de 10 a 17 años(142).

Diagnóstico

El diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica se basa en la historia clínica y exploración física. La confirmación de sensibilización alérgica, mediante prick test, no se considera necesaria para un diagnóstico inicial. Si la historia clínica arroja dudas de la relación entre alérgenos y clínica, se debe demostrar la sensibilización al alérgeno en duda. La rinitis alérgica estacional se confirma por la propia historia natural, dado que se repite la clínica, con mayor o menor severidad todos los años en la temporada polínica. Cuando el diagnóstico no está claro se pueden utilizar técnicas como la provocación nasal, rinometría, o incluso rinometría acústica o pico de flujo inspiratorio nasal, o técnicas in vitro como la determinación de IgE sérica específica, estudio de degranulación de los basófilos o prueba de liberación de histamina, entre otras. La determinación de IgE específica nasal en este momento se utiliza con fines de investigación y no de forma rutinaria por su alto coste y laboriosidad técnica.

Comorbilidad o multimorbilidad de la rinitis alérgica

La rinitis alérgica se asocia frecuentemente con otras entidades(82). Mas del 75% de los niños afectados desarrollan en algún momento otras patologías, apoyando la idea de que la rinitis es parte de una enfermedad sistémica. Comorbilidad se define como la

presencia de uno o más procesos crónicos en coexistencia con una enfermedad primaria. Cuando el órgano primariamente afectado no se conoce, como en la enfermedad alérgica, debería usarse multimorbilidad en lugar de comorbilidad(143).

Las patologías asociadas más frecuentes se citan a continuación.

- **Asma.** Se ha estudiado ampliamente la relación entre rinitis alérgica y asma. Aunque todavía hay discrepancias, parece que ambas entidades presentan una base fisiopatológica común, y factores de riesgo como la atopia y la sensibilización a alérgenos comunes. Más de la mitad de los niños con asma presentan rinitis(138), y la asociación aumenta con la edad, de manera que se encuentran estudios en adultos que muestran que hasta un 90% de los adultos asmáticos padecen además rinitis. Tanto la rinitis alérgica como la no alérgica se han asociado con el desarrollo de asma. Ambas entidades están implicadas hasta el punto que una rinitis mal controlada condiciona un peor control del asma y mayor número de exacerbaciones(143).
- **Conjuntivitis alérgica.** Un 60% de los pacientes con rinitis presentan conjuntivitis y síntomas oculares asociados.
- **Sinusitis.**
- **Dermatitis atópica.** Dentro del concepto de la “marcha atópica”.
- **Síndrome de alergia oral.** Es un tipo de alergia alimentaria presente en individuos sensibilizados a pólenes. Consiste en picor y cierto edema de mucosa oral y faringe tras el consumo de frutas frescas o vegetales crudos. Se debe a una especie de urticaria al contacto de las proteínas de los alimentos con la mucosa orofaríngea.
- **Disfunción de trompa de Eustaquio,** debido al aumento de mucosidad, Puede causar otitis serosa.
- **Alteraciones del sueño:** es una de las asociaciones de la rinitis alérgica que más afecta a la calidad de vida.
- **Alteraciones psiquiátricas:** se asocia a depresión y baja calidad de vida en adultos y cansancio, TDAH like y bajo rendimiento académico y deportivo en niños y adolescentes.

7.3 Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una patología crónica cutánea caracterizada por brotes de inflamación y prurito por distintas áreas cutáneas. Se incluye en el espectro de enfermedades de base atópica, junto a la rinitis alérgica, el asma, las alergias alimentarias, configurando uno de los primeros escalones de la marcha atópica(132).

Para su diagnóstico debe cumplir tres características(144):

- lesiones pruriginosas.
- localización en áreas típicas, que van cambiando según la edad.
- curso crónico con brotes recurrentes

Es una enfermedad muy frecuente en la población general, y cuya prevalencia está aumentando en los últimos años(142). Afecta hasta al 20% de los niños y un 3% de los adultos(145).

Afecta a todos los rangos de edad, aunque con más intensidad a niños pequeños. El 90% de los niños con dermatitis atópica debutan antes de los 5 años, y más del 50% ya presentan síntomas en el primer año de vida. Su evolución natural es hacia la mejoría con la edad, aunque esto no sucede en todos los casos. La mayoría de los niños mejoran hacia los 6-7 años, y el resto suele mejorar en torno a la adolescencia. A pesar de numerosa investigación sobre el tema en los últimos años, aun no se puede determinar que niños evolucionaran a mejoría con la edad y cuáles no(146).

La patogenia de la dermatitis atópica es multifactorial, con componentes tanto genéticos como ambientales. El principal factor de riesgo para presentarla es la atopia, y tener una historia familiar de atopia. Se ha demostrado una activación excesiva de linfocitos T con respuesta activada de la vía Th2 y Th 22 principalmente. Estos linfocitos T infiltran la piel y son la base de la inflamación presente en el brote de atopia(147). Asimismo, la piel presenta una disfunción de la barrera epidérmica, relacionada con la existencia de mutaciones en el gen de la filagrina(30). Esa barrera cutánea alterada permite tanto la pérdida de humedad transepidérmica, como la penetración de alérgenos y la colonización por microorganismos, lo que se traduce en una activación del sistema inmune(30).

Clínicamente, se producen brotes intermitentes de lesiones muy pruriginosas. A medida que el niño crece se afectan predominantemente unas zonas u otras.

El tratamiento fundamental de la dermatitis atópica se basa en tres pilares(144):

- los corticoides tópicos y anticalcineurina para controlar la inflamación. utilizados en los brotes.
- los emolientes tópicos de uso diario interbrotes, utilizados para reparar la disfunción de la barrera cutánea.
- medidas de higiene y evitación de alérgenos.

Es una enfermedad que siendo en principio banal, produce gran afectación de la calidad de vida, ya que el prurito interfiere con el sueño y otras actividades, y el rascado predispone a infecciones cutáneas. Asimismo, conlleva un importante gasto económico para las familias.

Por otra parte, en los últimos años se está investigando la posibilidad de que la dermatitis atópica no sea la parte más banal de la marcha atópica, sino que pueda condicionar y empeorar la evolución del resto de patologías con base atópica, como la alergia a alimentos, la rinitis...se postula que la alteración de la barrera cutánea produce una alteración de la respuesta inmune que condiciona el desarrollo de otras patologías atópicas(148).

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

El asma infantil es la enfermedad crónica más importante de la infancia, junto a la alergia, comportando una importante carga económica y alteración de la calidad de vida de las familias. Su principal síntoma, las sibilancias, son muy frecuentes sobre todo en los primeros años de vida, y son muy inespecíficas, lo que contribuye a que el diagnóstico de asma infantil suponga un reto diagnóstico y su prevalencia no esté bien establecida.

Importantes estudios epidemiológicos han aportado datos sobre prevalencia de asma y sibilancias, pero existe una gran variabilidad entre diferentes zonas geográficas y no se disponen de datos de Salamanca ni de zonas cercanas.

Por otra parte, la patogenia del asma tampoco es bien conocida. Junto a una base genética existen factores ambientales que modifican la aparición y el curso de la enfermedad. El conocimiento de factores de riesgo modificables que puedan influir en el asma y la evolución de las sibilancias resulta clave de cara a actuaciones preventivas.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de asma en niños de 9-10 años en la provincia de Salamanca y estudiar la evolución de las sibilancias en esos niños a lo largo de su vida.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características clínicas de los niños asmáticos de 9-10 años: gravedad, hospitalizaciones, tratamientos, grado de control del asma.
2. Analizar la relación entre posibles factores de riesgo perinatales y la presencia de asma a los 9-10 años.

3. Analizar la asociación entre posibles factores de riesgo de los doce meses previos y la presencia de asma a los 9-10 años.
4. Determinar factores de riesgo perinatales asociados a los diferentes fenotipos de sibilancias descritos. Valorar factores modificables que puedan afectar a la evolución de las sibilancias.
5. Caracterizar a la población infantil de Salamanca de 9-10 años en cuanto a factores ambientales que pueden influir en el desarrollo de asma (antropometría, hábitos de vida sedentarios).
6. Determinar la prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica en niños de 9-10 años de Salamanca y su relación con la presencia de sibilancias.
7. Obtener medidas de referencia en las patologías estudiadas para valorar tendencias futuras en la prevalencia y gravedad del asma.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio ha sido diseñado como una segunda fase del Estudio Internacional de Sibilancias en el Lactante (EISL) en la provincia de Salamanca(118).

El estudio EISL(119) siguió una metodología en línea de las fases I y III del estudio ISAAC (<http://isaac.auckland.ac.nz>). Ha sido un estudio multicéntrico internacional basado en un cuestionario mediante el cual se recogieron datos sobre la presencia de sibilancias en el primer año de vida, así como de posibles factores de riesgo y protectores que podían haber tenido lugar, tanto a nivel prenatal, durante la gestación, como durante ese primer año de vida (Anexo 1). El cuestionario ha sido validado a nivel internacional en castellano(149).

Como parte del estudio EISL, en Salamanca se recogieron datos sobre 1164 niños. Eran niños de la población general, reclutados desde casi todos los centros de salud de Atención Primaria de la provincia, durante la revisión del niño sano de los 12 o de los 15 meses. Todos habían nacido entre abril de 2008 y abril de 2009. Provenían tanto del medio rural como urbano.

Esa cohorte de 1164 niños ha sido la población diana de este estudio. Se han obtenido datos sobre la evolución de las sibilancias en esos niños, que en el momento de nuestro trabajo tenían 9 o 10 años. Asimismo, se recogieron otros datos, tanto clínicos como de factores ambientales y modo de vida.

Este estudio ha implicado un seguimiento longitudinal, ya que se ha objetivado que evolución han tenido los niños incluidos, en cuanto a sibilancias y otros síntomas alérgicos, desde el año de vida, que se realizó la primera recogida de datos, a los 10 años, en que se ha llevado a cabo una segunda encuesta. Además, se ha analizado la posible relación de dicha evolución con factores de riesgo tanto prenatales y de la infancia temprana, como con factores ambientales posteriores (por ejemplo, contacto con animales de granja, mascotas, sedentarismo...).

El instrumento empleado para la obtención de los datos correspondientes a los 9-10 años de edad ha sido un cuestionario diseñado para poder ser contestado vía telefónica por los padres, ya utilizado en estudios similares al nuestro(150), enfocado a los doce últimos meses, y siguiendo la metodología y las preguntas ya validadas para el estudio ISAAC y EISL (Anexo 2). El principal objetivo del cuestionario ha sido determinar la presencia de sibilancias en los niños referido a los últimos 12 meses. Ha recogido también otras variables para estudiar la evolución temporal y la gravedad de las sibilancias, tratamientos, presencia de patologías alérgicas como rinitis y dermatitis atópica, factores de riesgo ambientales, sedentarismo, antecedentes familiares de patología alérgica...

El cuestionario ha sido pasado por médicos pediatras conocedores de la patología alérgica infantil. Se ha realizado mediante encuesta telefónica a padre, madre o en pocas ocasiones un abuelo del niño, tras informarle del motivo del estudio y ratificar el consentimiento informado que ya firmaron por escrito en la primera fase (Anexo 3).

Las llamadas telefónicas se han llevado a cabo entre abril de 2018 y abril de 2019. Si la llamada no era contestada, se han realizado un mínimo de 3 intentos nuevamente.

La muestra final la han constituido los niños enrolados en el estudio EISL de Salamanca cuyos padres han aceptado participar en esta segunda fase. De la cohorte inicial se ha localizado el teléfono y los datos de 830 niños, y han contestado la encuesta correctamente y accedido a participar 531 niños, que han formado la población a estudio final. La figura 12 muestra las pérdidas producidas.

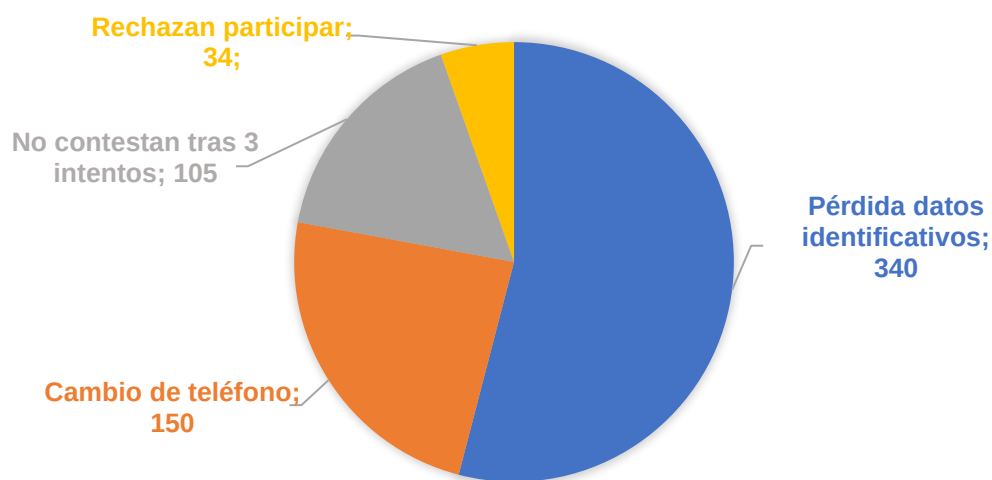


Figura 12. Pérdidas de muestra.

Dado que la muestra inicial de 1164 niños procedía de la población general, y que la selección de la muestra de este estudio se ha realizado al azar dentro de la cohorte inicial, con el único criterio de la respuesta telefónica, asumimos que la muestra de 531 niños es representativa de la población infantil de 9-10 años de Salamanca.

2. VARIABLES RECOGIDAS A LOS 9-10 AÑOS.

La primera parte de la encuesta ha recogido datos para la correcta identificación del niño, como nombre, teléfono de contacto, centro de salud y pediatra que entregó el cuestionario del año de edad. Se ha asignado un número de identificación a cada niño que es el mismo que en el estudio EISL y ha servido para identificar a cada participante. Los datos de identificación de los niños se han obtenido a partir de los cuestionarios en papel completados por los padres para el estudio EISL.

La encuesta ha incluido en primer lugar la fecha de realización, persona que respondía, edad, peso y talla de ese momento del niño referido por los padres.

La información recogida se ha organizado en bloques como se especifica a continuación.

Sibilancias, su gravedad, tratamientos y control del asma.

- Como pregunta principal “¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?” (*pregunta 6*) Esta pregunta se utilizó tanto para el estudio ISAAC como en el EISL, está validada en castellano, y se ha demostrado adecuada para distinguir la presencia de sibilancias referidas por los padres.
- Número de episodios de sibilancias en los últimos 12 meses (*pregunta 7*).
- Limitación de la calidad de vida que han supuesto las sibilancias en la vida familiar: “los pitos en el pecho de su hijo, ¿limitaron las actividades diarias de sus padres?” (*pregunta 8*), “los pitos en el pecho de su hijo ¿han modificado la vida familiar?” (*pregunta 9*).
- Evolución temporal de las sibilancias: a que edad tuvo el niño el primer episodio, y a cual el último, en el caso de que ya no las presente. (*preguntas 10 y 11*).

- Ingresos hospitalarios debidos a sibilancias o crisis de asma a lo largo de la infancia (*pregunta 12*).
- Tratamientos antiasmáticos recibidos a lo largo de la vida del niño (*preguntas 13 a 16*).
- Grado de control del asma: veces que ha tomado corticoides orales para crisis de asma en el último año (*pregunta 17*), si ha tenido que ingresar el último año debido al asma (*pregunta 18*), o si ha tenido que dejar de correr o hacer ejercicio físico en el último mes por las sibilancias o el asma (*pregunta 19*).

Presencia de otras patologías alérgicas: rinitis alérgica y dermatitis atópica.

- Síntomas de rinitis o rinoconjuntivitis alérgica en el último año (*pregunta 20*). Se ha mantenido el constructo del estudio ISAAC fase I y III. “¿Ha tenido su hijo en el último año síntomas alérgicos en la nariz (estornudos, moco, picor, congestión) o en los ojos (picor, lagrimeo, enrojecimiento), sin estar resfriado o con infección respiratoria?”. La *pregunta 21* ha recogido a que edad se inició la rinitis alérgica.
- Presencia de dermatitis atópica diagnosticada por un médico, en el último año (*pregunta 22*). Se decidió sustituir el ítem del estudio ISAAC que preguntaba por “manchas rojas en la piel que pican y aparecen y desaparecen...” por considerar que en nuestro medio, con el acceso y utilización masiva del sistema sanitario y particularmente en Salamanca, que todos los niños disponen de seguimiento pediátrico, el diagnóstico médico evitaba confusiones con urticarias y otros tipos de dermatitis no atópica.

Sedentarismo.

Se recogieron las horas semanales dedicadas a ejercicio físico vigoroso (sin contabilizar las horas escolares de educación física, que eran las mismas para todos y por tanto no eran discriminativas), y las horas diarias dedicadas a ocio sedentario con pantallas, tanto ver televisión como jugar con dispositivos electrónicos (*preguntas 23 y 24*).

Factores ambientales actuales.

Se ha investigado la presencia de determinados factores ambientales presentes en los doce meses previos a la encuesta, que han sido relacionados por la literatura científica con las sibilancias y el asma.

- Contacto con animales de granja (*pregunta 25*), determinando el tipo de animal (*preguntas 26 a 32*), así como la cuantificación del contacto (*pregunta 33*).
- Presencia de mascotas (*pregunta 34*).
- Existencia de moho o manchas de humedad en el hogar del niño (*pregunta 35*).
- Hábito tabáquico de los padres (*preguntas 36 y 37*).

Antecedentes familiares de patología alérgica.

Se ha interrogado sobre la presencia de asma, rinitis alérgica y eczema atópico en padres y hermanos. (*preguntas 38 a 49*).

3. VARIABLES RECOGIDAS AL AÑO DE EDAD

En nuestro estudio se han utilizado los datos referidos a la gestación y primer año de vida de los niños que fueron recogidos durante el estudio EISL en la provincia de Salamanca(119, 151). Se referían a patología respiratoria padecida en el primer año de vida y recogían la presencia de multitud de posibles factores de riesgo y protectores de sibilancias. El cuestionario del estudio EISL era entregado por los pediatras de Atención Primaria de Salamanca a los padres de los niños cuando acudían a la revisión del Programa del Niño Sano de los 12 o los 15 meses. Los padres completaban el cuestionario solos o con ayuda del pediatra si era posible.

El cuestionario del estudio EISL constaba de 77 preguntas con 118 ítems. Recogía información referida al primer año de vida del niño sobre:

- presencia de sibilancias. Sus características, gravedad y tratamientos utilizados.
- presencia de eczema atópico.
- infecciones respiratorias.
- factores sobre exposición precoz a infecciones: asistencia a guardería, presencia de hermanos.
- presencia y duración de lactancia materna exclusiva.
- antecedentes familiares de enfermedades alérgicas.

- factores ocurridos durante la gestación: dieta materna, medicamentos ingeridos por la madre, infecciones maternas, patología obstétrica, tabaquismo materno...
- factores ambientales en el primer año de vida: mascotas en domicilio, moho o humedad, contaminación ambiental, padres fumadores...

El estudio EISL en Salamanca posibilitó múltiples publicaciones(118, 151) y una tesis doctoral(152).

4. DEFINICIONES

Sibilancias: se consideró que el niño ha padecido sibilancias si se contestaba afirmativamente a la pregunta “¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho...?” tanto en el cuestionario EISL, dirigido al primer año de vida, como en la encuesta de nuestro estudio, dirigida a los 12 meses previos.

Sibilancias recurrentes: se consideró que un niño ha tenido sibilancias recurrentes en el primer año de vida si ha presentado más de 3 episodios de sibilancias.

Asma actual: se consideraron sibilancias persistentes a los 10 años si los padres contestaron de forma positiva a la pregunta “¿Ha tenido episodios de sibilancias en los 12 meses previos?”, o si contestaron “todavía persisten” a la pregunta “¿A qué edad dejó de tener su hijo silbidos o pitos en el pecho?”

Dermatitis atópica: se consideró que el niño ha tenido eczema atópico en el primer año de vida si se respondió afirmativamente a la pregunta del cuestionario EISL “¿Ha tenido su hijo manchas rojas en la piel que pican y que aparecen o desaparecen en cualquier parte de su cuerpo, excepto alrededor de la boca y de la nariz y excepto en el área del pañal?” Se ha considerado que padecía dermatitis atópica en la actualidad si ha contestado de manera positiva a la pregunta de la encuesta a los 10 años: “¿Ha tenido su hijo dermatitis atópica en el último año, diagnosticada por un pediatra?”

Rinitis alérgica: se consideró que el niño ha padecido rinitis o rinoconjuntivitis alérgica si se respondió positivamente a la pregunta “¿Ha tenido su hijo en el último año síntomas alérgicos en la nariz (estornudos, moco, picor, congestión) o en los ojos (picor, lagrimeo, enrojecimiento), sin estar resfriado o con infección respiratoria?”

Ocio sedentario: tiempo que dedicaba el niño diariamente en una semana normal a ver televisión o jugar con dispositivos electrónicos tipo consolas, ordenador, móvil... Se ha extraído de la respuesta a la pregunta “¿En una semana normal, ¿cuántas horas al día dedica su hijo a ver televisión y /o jugar con videoconsolas, ordenador...?”

Sedentarismo: se ha considerado que un niño era sedentario si dedicaba menos de 2 horas semanales a la práctica de actividad física y/o más de 2 horas diarias al ocio con pantallas.

Índice de Masa Corporal: se ha creado la variable Índice de Masa Corporal (IMC) mediante la fórmula: $\text{peso (kg)} / \text{talla (metros)}^2$. Es un “IMC referido por los padres”, basado en el peso y talla del niño que refirieron en el momento de la encuesta. El “Índice de Masa Corporal referido por los padres” ha sido validado en un estudio sobre una muestra de niños escolares españoles(153).

Obesidad y sobrepeso: se ha considerado que el niño era obeso si su IMC era mayor al percentil P 95 para su edad y sexo. Se ha considerado que el niño tenía sobrepeso si su IMC era mayor al percentil P 85 para su edad y sexo. Estas definiciones se ajustan a las recomendaciones de la Internacional Obesity Task Force(154).

Contacto con animales de granja: se ha investigado la respuesta positiva al contacto con animales granja, preguntando sobre el número de veces al año en que realmente el niño ha estado en contacto cercano con los animales. Según la respuesta se ha categorizado la variable en contacto infrecuente (menos de una vez al mes), contacto frecuente (más de una vez al mes) y contacto intenso (más de una vez a la semana).

Comida rápida durante la gestación: se ha considerado que la madre ha consumido comida rápida habitualmente si ha respondido que ha ingerido “pizzas precocinadas, platos precocinados, hamburguesas en restaurantes de comida rápida, perritos o frituras precocinadas” con una frecuencia superior a tres veces a la semana.

Dieta mediterránea: en el cuestionario del EISL se recogió información sobre la ingesta de la madre durante el embarazo de diversos alimentos y su frecuencia de ingesta. Mediante estos datos se ha asignado a cada madre una puntuación en un score de dieta mediterránea, creado por García-Marcos en un estudio del año 2007(155). Este score puntúa positivamente la ingesta de unos alimentos “pro” dieta mediterránea y penaliza la ingesta de otros alimentos “anti” dieta mediterránea según muestra la tabla 2. El resultado

es un valor que refleja la adhesión a la dieta mediterránea de manera que cuanto más alto, más adhesión.

Tabla 2. Puntuaciones según consumo de alimentos en el Score de Dieta Mediterránea.

	Nunca/ocasional	1-2 veces / semana	≥ 3 / semana
Fruta	0	1	2
Pescado	0	1	2
Vegetales	0	1	2
Legumbres	0	1	2
Cereales	0	1	2
Pasta	0	1	2
Arroz	0	1	2
Patatas	0	1	2
Carne	2	1	0
Leche	2	1	0
Comida rápida	2	1	0

Tomado de García-Marcos et al(155).

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se creó una base de datos conteniendo las variables de los 531 niños con las respuestas para cada individuo tanto del cuestionario EISL, correspondientes al año de vida, como de la encuesta del momento actual, correspondientes a los 9-10 años de edad.

Para todos los análisis estadísticos se consideró un nivel de error del 5% ($p < 0.05$). Se ha utilizado el programa estadístico SPSS v24.0.

5.1 Análisis descriptivo.

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de todas las variables estudiadas. Se han empleado frecuencias y porcentajes para la descripción de las variables cualitativas y la media y la desviación típica para las cuantitativas, (además mediana y rango si aportaba información relevante).

Se ha creado una variable denominada “**fenotipos de sibilancias**”. Es una variable cualitativa politómica con 4 categorías:

- niños que nunca han tenido sibilancias.
- niños que han presentado sibilancias, pero solo antes de los 3 años de vida: **sibilancias precoces transitorias**.
- niños que han presentado sibilancias antes de los 3 años de vida, que persisten más allá de los 3 años: **sibilancias precoces persistentes**.
- niños con sibilancias de inicio después de los 3 años: **sibilancias de inicio tardío**.

Se eligió el corte de los 3 años de edad para la clasificación en fenotipos por ser la edad de corte habitual utilizada en numerosos estudios de fenotipos(93, 156).

Prevalencia.

En el estudio se ha determinado la prevalencia de asma, rinitis alérgica y otras patologías en la población estudiada.

La prevalencia en los estudios de salud es una medida de frecuencia de una determinada enfermedad. Mide la proporción de personas que padecen una patología en el momento del estudio(157). Es la mejor medida para estimar la carga de una enfermedad crónica en una población. La prevalencia de una enfermedad en una población es una proporción en la que en el denominador se incluyen los enfermos de esa población y en el denominador todos los sujetos de la población, tanto los enfermos como los sanos susceptibles de enfermar. No incluye el factor tiempo, de modo que los enfermos pueden estarlo desde justo el momento anterior al estudio o desde años atrás(158). Los valores de la prevalencia van de 0 a 1, y en porcentaje, del 0 al 100%.

5.2 Análisis univariante.

Se han realizado tres bloques de estudios de asociación de factores de riesgo y sibilancias:

- en un primer lugar, se analizó la relación entre posibles factores de riesgo o protección que actuaron durante la gestación y durante el primer año de vida del niño, y pudieron modificar el riesgo de presentar asma a los 10 años.

- en un segundo apartado, se analizó la relación entre posibles factores de riesgo presentes en la actualidad (en el año previo a la encuesta) y la presencia de asma actual.
- en otro apartado, se investigó si diferentes factores de riesgo perinatales se asociaban los distintos fenotipos de sibilancias caracterizados en el estudio, tomando como grupo control los niños que nunca habían presentado sibilancias.

Se han agrupado categorías en caso necesario.

En nuestro estudio la gran mayoría de los análisis realizados han sido entre variables categóricas (variable independiente: expuesto o no expuesto a un factor de riesgo, y como variable dependiente, la presencia de asma a los 9-10 años).

El análisis estadístico univariante entre variables categóricas, se ha realizado mediante comparación de porcentajes. El método estadístico utilizado ha sido el test de Chi cuadrado (o en su lugar, la prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5 en tablas de contingencia 2x2). El nivel de significación $P < 0.05$ indicó asociación estadísticamente significativa. Para cada asociación se ha ofrecido la Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza al 95%.

Cuando el factor de riesgo estudiado ha sido una variable continua (por ejemplo, en el caso de los meses de lactancia materna exclusiva, o con el score de dieta mediterránea), se ha utilizado la comparación de medias entre los dos grupos (niños asmáticos y no asmáticos) mediante el test de la T de Student.

Odds Ratio y su interpretación

Teniendo en cuenta la importancia en nuestro estudio de la Odds Ratio (OR), se dedica unas palabras a esta medida estadística. Alguno de los nombres utilizados cuando se intenta traducir Odds Ratio al español pueden ser razón de ventajas, desigualdad relativa, razón de productos cruzados... Es una medida de efecto muy utilizada en investigación en ciencias de la salud, pero sin embargo, no es fácil traducir, ni en ocasiones, de entender. Para empezar, no existe ningún término en castellano para una traducción exacta de "Odds". El odds es el cociente entre el número de eventos y el número de no eventos; por ejemplo, si en una población de 10 niños, 2 tienen asma, el odds sería 2/8, es decir, 0.25. Probabilidad y odds no son lo mismo, pero son fácilmente convertibles como muestra la tabla 3. El riesgo o probabilidad es igual a $(odds / (odds + 1))$. La Odds es igual a $(riesgo / (1 -$

riesgo)). Los valores de Odds pueden ir de 0 a infinito, mientras que la probabilidad o riesgo toman valores entre 0 y 1(159). En el ejemplo anterior, la probabilidad de tener asma sería 0.2 o lo que es igual, el 20%.

Tabla 3. Ejemplos de conversión de probabilidad a Odds

Riesgo	Odds
0.1	$0.1 / 0.9 = 0.11$
0.2	$0.2 / 0.8 = 0.25$
0.5	$0.5 / 0.5 = 1$

La OR es un cociente entre dos odds. Se utiliza como forma de cuantificar el riesgo de que se dé una situación en presencia de un factor de riesgo. Expresa la relación o “ratio” entre la probabilidad de que ocurra el evento y la probabilidad de que no ocurra.

La forma más intuitiva de exponer el riesgo de que suceda una enfermedad en presencia de un factor de riesgo en relación a que suceda en su ausencia (Incidencia en Expuestos/Incidencia en no expuestos), sería utilizado el Riesgo Relativo (RR), se define como el cociente entre la probabilidad de que se de la enfermedad en presencia del factor de riesgo, dividido entre la probabilidad de que se de en su ausencia. El RR indica las veces que es más probable que se dé la enfermedad en presencia del factor de riesgo. Sin embargo, el RR debería restringirse a estudios prospectivos, mientras que la OR permite su uso tanto en estudios prospectivos, como retrospectivos y transversales(159). Cuando los riesgos en ambos grupos son pequeños, el OR y el RR se aproximan. Sin embargo, cuando se refieren a patologías frecuentes pueden ser muy diferentes.

Si la OR adquiere valor 1 implica que es igual de probable que se produzca el suceso en presencia que en ausencia del factor de riesgo, y por tanto no expresa asociación. Si el OR es mayor de 1 implica que el suceso se produce con más probabilidad si existe el factor de riesgo. Por el contrario, en el caso de una OR menor de la unidad, implica que el factor estudiado se comporta como factor de protección, ya que el suceso se da con menor probabilidad en su presencia(160).

La OR se acompaña de un intervalo de confianza al 95% (IC 95%). En ese intervalo se encuentran los posibles valores de la OR con una probabilidad del 95% (es decir, solo existe un 5% de posibilidades de que el valor real se encuentre fuera de ese intervalo). Si

el intervalo contiene el valor nulo, el 1, implica que ese OR no alcanza significación estadística al 5%. Por tanto, el p-valor de la asociación estudiado será 0.5 o superior, y la asociación no se considera estadísticamente significativa.

5.3 Análisis multivariante

En cada uno de los tres bloques de análisis de factores de riesgo descritos anteriormente (factores perinatales y asma, factores actuales y asma, factores perinatales y fenotipos de sibilancias), se ha realizado un análisis multivariante con los factores de riesgo que demostraron asociación.

Análisis de regresión logística binomial: factores de riesgo para asma a los 10 años.

Se ha realizado un análisis de regresión logística multivariante para analizar los factores de riesgo independientes que explicaban la presencia de asma a los 10 años, tanto dentro del estudio de los factores de riesgo perinatales, como en el estudio de los factores de riesgo actuales. En ambos casos la presencia de asma a los 10 años fue la variable dependiente.

En el modelo inicial se incluyeron los factores asociados de forma significativa ($p < 0,05$) con dichas variables en el análisis univariante.

La bondad del ajuste de los modelos de regresión logística obtenidos se valoró por medio del test de Hosmer-Lemeshow.

Análisis de regresión logística multinomial: factores de riesgo para fenotipos de sibilancias.

Para determinar los factores de riesgo gestacionales y del primer año de vida asociados a presentar alguno de los fenotipos de sibilancias, se usó una regresión logística multinomial. Este modelo ha permitido estimar el efecto que tiene cada variable sobre la probabilidad de quedar clasificado en alguno de los 3 fenotipos de sibilancias en comparación con la probabilidad de quedar clasificado en el grupo sin sibilancias. La especificación del modelo se realiza de la siguiente manera:

$$\log \left(\frac{\pi_i}{\pi_1} \right) = \beta_0 + \sum_{j=1}^p \beta_j x_j,$$

donde π_1 es la probabilidad de que un niño quede clasificado en el grupo sin sibilancias, π_i es la probabilidad de que un niño quede clasificado en el grupo i , $i=2,3,4$. x_j son los potenciales factores de riesgo que serán examinados con el modelo y β_j cuantifica el efecto que tiene cada factor de riesgo.

Como se observa sobre la ecuación, el modelo relaciona el logaritmo de la razón de probabilidades, conocido como el log-odds con las variables en estudio. Por tanto, para conocer cuánto se incrementa o disminuye la probabilidad de quedar clasificado en el grupo i comparado con la probabilidad de quedar clasificado en el grupo 1 (sin sibilancias), dada por π_i/π_1 , cuando los potenciales factores de riesgo x_j toman un valor determinado, se suele utilizar la medida del odds ratio, denotado como OR cuando el modelo está en función de un solo factor potencial de riesgo. Si el modelo tiene más de un factor de riesgo, los coeficientes β_j pueden sufrir variaciones en la estimación como consecuencia de haber agregado nuevos factores de riesgo, así que el odds ratio es ajustado por la incorporación de los efectos de las demás variables y se denota como aOR, para efectos prácticos y sin pérdida de generalidad en adelante se denotará siempre como OR.

El coeficiente de OR mide el efecto sobre la probabilidad de quedar clasificado en una clase de fenotipo con respecto al grupo de referencia (sin sibilancias). Teniendo en cuenta que los coeficientes que no generen un efecto sobre el log-odds tendrán un OR dado por $e^\beta = e^0 = 1$, entonces un OR mayor que 1 representa un factor de riesgo porque se incrementa la probabilidad de tener sibilancias; un valor cercano a 1 representa que la variable no tiene un efecto y un valor menor que 1 representa un factor de protección, es decir que disminuye la probabilidad de quedar clasificado en algún grupo con sibilancias.

La metodología que ha permitido ajustar el modelo se ha iniciado con la selección de aquellas preguntas o variables que pudieron ser contestadas por todos los padres sin importar si el niño ha tenido sibilancias o no. Se han elegido las variables que resultaron significativas en el análisis univariante tomando como criterio una significancia máxima del 10%. El modelo logístico multinomial fue ajustado con las variables que resultaron significativas; sin embargo, aunque una variable haya resultado significativa de forma individual, es posible que al ingresarlas de forma simultánea al modelo, algunas de estas puedan resultar sin efecto sobre el log-odds y por tanto es necesario depurar las variables que no resulten significativas, con lo cual se llega al modelo definitivo. Un resumen del proceso llevado a cabo se presenta en la figura 13.

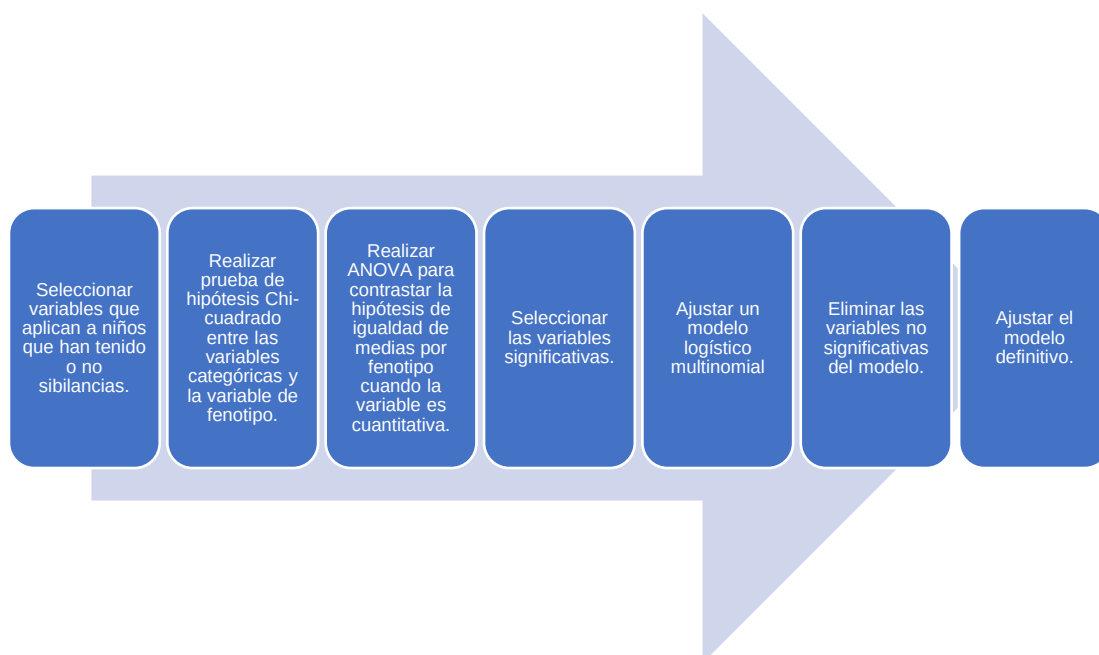


Figura 13. Proceso para realizar el ajuste del modelo.

6. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio inicial, para la inclusión en el EISL, y la captación inicial de la muestra de la población general, fue aprobado por el Comité de Ética del Área de Salamanca.

Los padres firmaron un consentimiento informado al contestar el cuestionario del estudio EISL, en que se recogieron las variables perinatales (Anexo 3).

Previo a la encuesta a los 9-10 años, al inicio de la llamada telefónica, se recordó a los padres su inclusión en el estudio cuando el niño tenía un año, y se solicitó su participación para contestar la segunda encuesta. Se pidió la confirmación del consentimiento.

7. CONFLICTO DE INTERESES

No ha existido ninguna fuente de financiación para la consecución de este estudio. Los autores no han presentado ningún tipo de conflicto de interés.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES RECOGIDAS A LOS 10 AÑOS DE EDAD.

Se completaron las encuestas de 531 niños de edades entre 9 a 10 años, cuyos padres contestaron al teléfono, accedieron a participar, y ratificaron de forma oral el consentimiento informado. La encuesta fue contestada por la madre en la mayoría de las ocasiones (89.9%), en un 9% por el padre y solo en 7 ocasiones por un abuelo.

Sexo: 269 niños (50.7%) y 262 niñas.

Procedencia: Todos habían nacido en España.

Edad: La edad media en el momento de la encuesta fue de 9.79 años (DE 0.41); el 80% de los niños tenía diez años y un 25% nueve años (109 niños).

1.1 PREVALENCIA DE SIBILANCIAS

Al preguntar sobre la ocurrencia de sibilancias se obtuvieron los siguientes datos (figura 14):

- han presentado sibilancias **en algún momento de su vida**, aunque haya sido de manera ocasional o aislada: 297 niños (55.9% de la población estudiada). 58.4% de los varones y el 53.4% de las mujeres.
- han presentado **sibilancias en los 12 meses previos** a la encuesta: 50 niños (9.4%). Diferenciando por sexos, el **11.2% de los varones y el 7.6% de las niñas**.

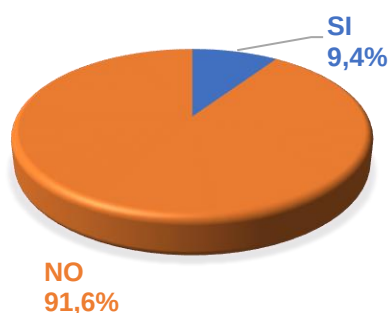


Figura 14. Niños con sibilancias en los 12 meses previos.

1.2 EVOLUCIÓN DE LAS SIBILANCIAS A LO LARGO DE LA INFANCIA. FENOTIPOS

Se recogió la edad en meses del primer y el último episodio de sibilancias que han presentado los niños. Según esos datos se analizaron los patrones temporales de las sibilancias y su evolución a lo largo de la vida.

Primer episodio de sibilancias

La edad media del primer episodio de sibilancias fue **15.84 meses (DE 20.82)**, con una mediana de edad de **8 meses** (1-120 meses).

Según el momento de aparición del primer episodio de sibilancias se clasificaron a los niños estudiados de la siguiente manera: niños con sibilancias precoces, aquellos que padecen el primer cuadro de sibilancias antes de los 3 años de vida, y niños con sibilancias tardías quienes sufren el primer episodio después de los 3 años (figura 15). La tabla 4 muestra los niños agrupados según su edad en el primer episodio de sibilancias.

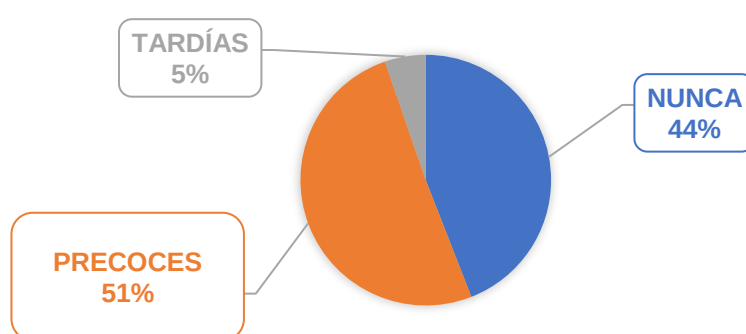


Figura 15. Grupos de niños según su primer episodio de sibilancias.

- ***Niños con sibilancias precoces.***

El 50.6% de los niños encuestados (269) presentaron al menos un episodio de sibilancias en sus primeros 3 años de vida. Suponen la gran mayoría de los niños que han presentado sibilancias. (90.5%). Dos terceras partes de los niños de este grupo (179 niños, 66.5%), presentaron el primer episodio durante los primeros 12 meses de vida (33.7% de la población total). De ellos, 65 niños (12.2% del total), presentaron durante ese primer año de vida tres o más episodios de sibilancias (grupo con sibilancias recurrentes del estudio EISL).

- **Niños con sibilancias tardías.**

Su primer episodio de sibilancias ha tenido lugar después de los 36 primeros meses de vida. Son 28 niños (9.5% de los niños con sibilancias, 5.3% de la muestra total). Tan solo 8 niños presentaron su primer episodio después de los 6 años de edad.

Tabla 4. Edad del primer episodio de sibilancias.

	n	% sibilantes (297)	% Total (N 531)	Clasificación
0-12 meses	179	60.2%	33.7%	Sibilancias Precoces
13-36 meses	90	30.3%	16.9%	
37-72 meses	20	7%	3.8%	Sibilancias Tardías
Más de 72 meses	8	2.8%	1.5%	

Último episodio de sibilancias

Al interrogar por la última ocasión que recuerdan los padres en que el niño ha presentado un episodio de sibilancias en su vida, la edad media de ese último episodio de sibilancias fue de **34.3 meses** (DE 30.37), con una **mediana de 24 meses** (1-120 meses). Según muestra la tabla 5, en más de la mitad de los niños que presentaron sibilancias en alguna ocasión, estas no se han repetido en ningún momento a partir de los 3 años de edad, representando estos niños casi un tercio del total de la muestra.

El 24.1% de los niños encuestados (128) han presentado sibilancias después de cumplir los tres años, pero solo en 50 niños han persistido hasta el momento de nuestra encuesta, con algún episodio en los doce meses previos.

Tabla 5. Último episodio de sibilancias.

	n	% Sibilantes (297)	% Total (531)
Antes de los 3 años	169	56.9%	31.8%
Después de los 3 años	128	43%	24.1%
➤ Persisten actualmente	50	16.8%	9.4%
➤ Han desaparecido actualmente	78	26.3%	14.7%

Para identificar visualmente la evolución temporal de las sibilancias en los niños del estudio a lo largo de su vida se ha construido la figura 16, que muestra gráficamente cuando han iniciado sibilancias y como han evolucionado desde el nacimiento hasta los 9-10 años de vida.

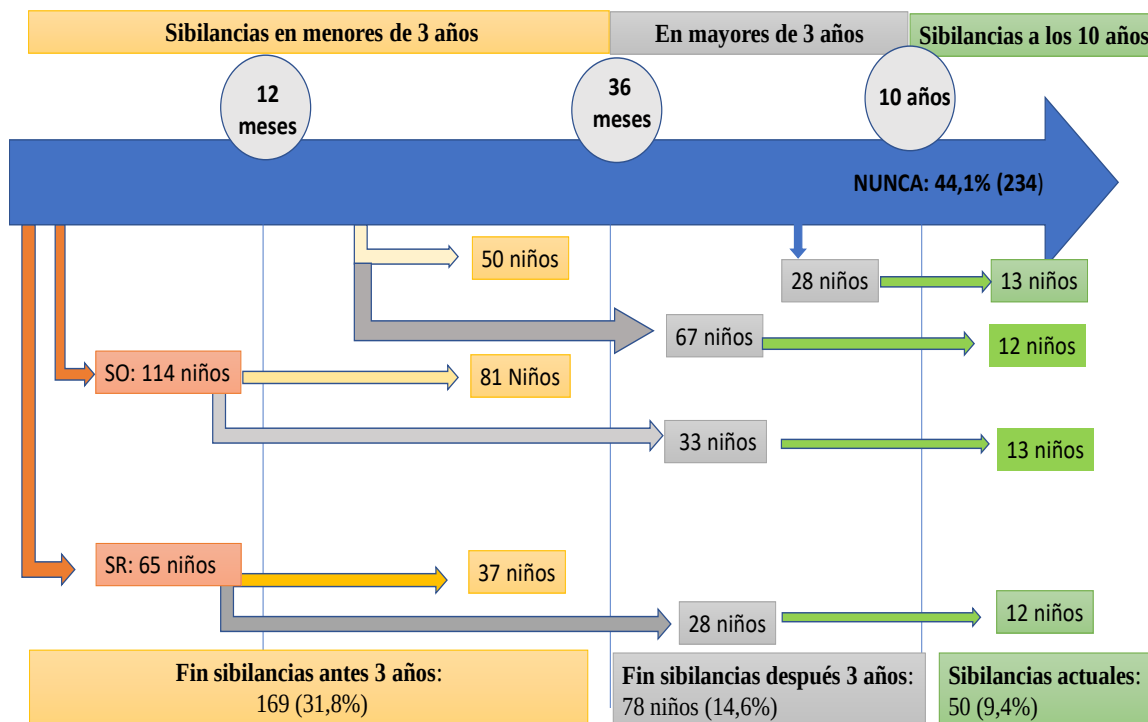


Figura 16. Esquema que muestra la evolución de las sibilancias a lo largo de su vida en la población de estudio. Las flechas verticales que se desprenden de la barra superior indican el inicio de sibilancias mientras que las flechas horizontales que cruzan los periodos de edad indican los niños que siguen con sibilancias a lo largo de dichos periodos. SO: Sibilancias ocasionales en el primer año. SR: Sibilancias recurrentes en el primer año; el color naranja indica los niños con en el primer año, el color amarillo los niños con sibilancias entre los 13 y los 36 meses; el color gris los niños con sibilancias después de los tres años; el color verde los niños con sibilancias en la actualidad.

Fenotipos de sibilancias

Según la evolución temporal de las sibilancias, se agruparon los niños con sibilancias en 3 grupos o fenotipos, excluyentes entre sí, según el momento de inicio y fin de las sibilancias. Se utilizó el corte de los 3 años. Los niños que nunca habían presentado sibilancias constituyeron un cuarto grupo que se ha utilizado como control. Los fenotipos de sibilancias fueron (figura 17):

- **sibilancias precoces transitorias:** si las sibilancias se iniciaron y desaparecieron antes de los 3 años. 169 niños (31.8%).
- **sibilancias precoces persistentes:** si se iniciaron antes de los 3 años y han persistido después. 100 niños (18.8%).
- **sibilancias de inicio tardío:** si se iniciaron después de los 3 años. 28 niños (5.3%).
- Niños que **nunca** habían presentado sibilancias: 234 niños (44.1%).

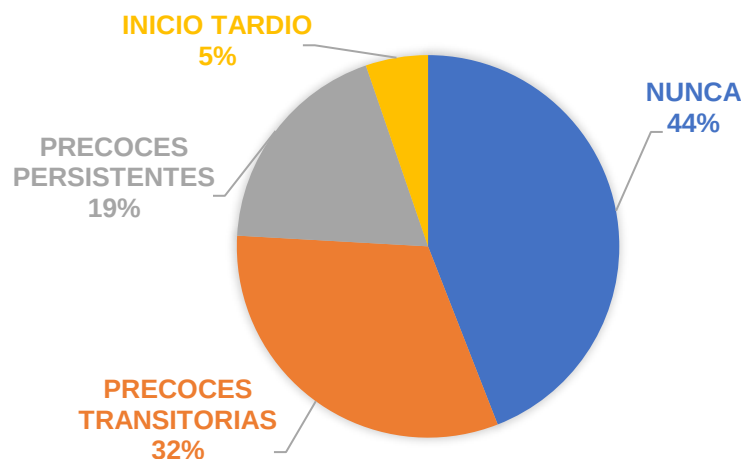


Figura 17. Fenotipos de sibilancias.

1.3 CARACTERÍSTICAS DE LAS SIBILANCIAS

Se registraron características clínicas sobre las sibilancias presentadas a lo largo de la vida por la población estudiada.

Afectación de la calidad de vida

Un 3.2% de los padres afirmaron que las sibilancias del hijo han limitado sus actividades laborales o de ocio y un 3.9% que modificaron la vida familiar, si bien solamente un 0.4% afirmaron que de forma significativa (tabla 6).

Tabla 6. Afectación de la calidad de vida por las sibilancias.

	n	% Total (531)	% Varones (269)	% Niñas (262)
Limitan actividades de los padres	17	3.2%	3.3%	3.1%
Modifican vida familiar	21	3.9%	4.1%	3.8%
➤ Un poco	19	3.6%	3.7%	3.4%
➤ Mucho	2	0.4%	0.4%	0.4%

Uso de tratamientos antiasmáticos

Se investigó el uso de medicamentos antiasmáticos a lo largo de la vida por la población a estudio (tabla 7). Destaca la gran prescripción de estos medicamentos; casi el 40% de los niños ha sido tratado en alguna ocasión con broncodilatadores inhalados, y un 15% con corticoides inhalados. Más de un 18% ha recibido corticoides orales en alguna ocasión para manejo de sus sibilancias, y más de un 11% tratamiento con antileucotrienos.

Tabla 7. Uso de tratamientos antiasmáticos en algún momento de la vida.

	n	% Total (N 531)	% Varones (269)	% Niñas (262)
Broncodilatadores inhalados	209	39.4%	42.8%	35.9%
Corticoides inhalados	80	15.1%	16.3%	13.7%
➤ A diario a temporadas	68	12.8%	14.5%	11.5%
➤ En crisis	12	2.3%	1.9%	2.7%
Corticoides orales	98	18.4%	21.5%	15.3%
➤ En crisis	97	18.3%	21.2%	15.3%
➤ A diario a temporadas	1	0.2%	0.4%	0%
Antileucotrienos	62	11.7%	14.5%	8.8%

Por sexos, los varones han recibido más tratamientos antiasmáticos de todas las categorías, tanto broncodilatadores, corticoides inhalados como mantenimiento,

corticoides orales y antileucotrienos. La única excepción son los corticoides inhalados utilizados en las crisis agudas de asma.

Gravedad de las sibilancias

Para obtener datos sobre la **gravedad de las sibilancias** y concretamente el grado de control del asma en el último año, se utilizaron como indicadores la necesidad de ingreso por sibilancias a lo largo de su vida y en los 12 meses previos a la encuesta, el uso de corticoides orales (ya que en nuestro medio sanitario son utilizados en las crisis con criterios de gravedad a partir de moderadas) y las veces que el niño ha visto afectado su ejercicio físico por las sibilancias en el último mes. Tabla 8.

Un 7% de los niños de la muestra había precisado ingreso en alguna ocasión por sibilancias, a lo largo de su vida, siendo casi un 9% de los varones y un 5% de las niñas. Tan solo un 0.8% de los niños (4 niños) ha sido ingresado por sibilancias en los últimos 12 meses. Todos han sido varones.

Tabla 8. Criterios de gravedad de las sibilancias.

	n	% Total (N 531)	% Varones (269)	% Niñas (262)
Ingresos por sibilancias	37	7%	8.9%	5%
➤ 1 ingreso	31	5.8%	7.3%	4.6%
➤ 2 ingresos o más	6	1.1%	1.9%	0.4%
Ingreso últimos 12 meses	4	0.8%	1.5%	0%
Corticoide oral último año	14	2.8%	4.5%	1.1%
➤ 1 ocasión	9	1.7%	3%	0.4%
➤ 2 o más ocasiones	5	0.9%	1.5%	0.8%
Afectado ejercicio último mes	25	4.7%	5.6%	3.8%

El 18.5% de los niños encuestados había necesitado tomar corticoide oral en algún momento de su vida a causa de las sibilancias, un 2.8% de ellos en el último año. Existió una gran diferencia entre sexos, siendo más del doble en el caso de los varones (4.5% varones vs 1.1% niñas). La gran mayoría de los niños ha precisado tomar corticoide oral por sibilancias solo en una ocasión, y tan solo un 0.9% de la muestra los ha utilizado en dos o más ocasiones (de nuevo el doble en niños que en niñas).

Casi un 5% de los niños estudiados se han encontrado limitados al hacer ejercicio físico en el último mes, por haber presentado sibilancias. Dos de cada tres eran varones.

1.4 RINITIS ALÉRGICA Y DERMATITIS ATÓPICA.

Se recogieron datos de prevalencia de síntomas de rinitis o rinoconjuntivitis alérgica en el último año, así como la edad de inicio en aquellos que la padecían.

Un porcentaje importante de la población infantil de 9-10 años (32.8%) han referido presentar síntomas de rinitis alérgica. Por sexos, **afecta al 34.2% de los varones y al 31.3% de las niñas.** Tabla 9.

Un 34,5% de los niños estudiados refieren haber presentado síntomas de dermatitis atópica en el último año, sin diferencias entre sexos. Tabla 9

Tabla 9. Síntomas de patologías alérgicas en el último año.

	n	% Total (N 531)	% Varones (269)	% Niñas (262)
Rinoconjuntivitis	174	32.8%	34.2%	31.3%
Dermatitis atópica	183	34.5%	34.6%	34.4%

En los niños que referían síntomas de rinitis alérgica se interrogó sobre cuando aparecieron por primera vez. La **edad media para los primeros síntomas de rinitis alérgica fue de 6.25 años** (DE 2.32), **mediana 7 años** (2-10 años). La rinitis se inició mayoritariamente entre los 6 y los 8 años. Figura 18.



Figura 18. Edad de los primeros síntomas de rinitis alérgica.

1.5 SOBREPESO Y OBESIDAD

Se registró el peso y talla de los niños en el momento de la encuesta, referido por los padres. Se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) de cada niño. Se consiguieron datos de 519 niños, en el resto los padres refirieron no conocerlos.

El **IMC medio fue 18.02 (DE 2.75)**, mediana 17.6 (rango 10.67-27.68). Se investigó la presencia de sobrepeso y obesidad en la población muestral, tomando como corte para la presencia de sobrepeso el percentil 85 del IMC para el sexo y edad, y de obesidad el percentil 95 del IMC para sexo y edad.

La **obesidad afectaba al 10% de los niños estudiados y el sobrepeso a más de un 13%**. En total, más de un 23% de los niños encuestados presentaban un Índice de Masa Corporal con exceso de peso. Por sexos, el sobrepeso afectaba de forma similar a ambos sexos (12.9% de los varones y 14.5% de las niñas) pero la obesidad fue más frecuente en los varones (13.7% varones vs 6.3% niñas). Tabla 10.

Tabla 10. Sobrepeso y obesidad según el Índice de Masa Corporal.

	n	% Total (N 519)	% Varones (263)	% Niñas (256)
Normopeso	396	76.3%	73.4%	79.3%
Sobrepeso	71	13.7%	12.9%	14.5%
Obesidad	52	10%	13.7%	6.3%

1.6 SEDENTARISMO.

Para valorar el grado de vida sedentaria del niño, se exploraron dos variables: número de horas semanales que el niño realizaba ejercicio físico intenso (excluidas las horas de la asignatura obligatoria de Educación Física, que no eran discriminativas), y el número de horas de ocio sedentario, o tiempo que dedicaba a jugar con dispositivos electrónicos, ver televisión o cualquier tipo de juego con pantallas (tabla 11).

En cuanto a horas de actividad física semanal, un 14.5% de los niños no realizaba ejercicio físico en absoluto y solo un 4.1% realizaba más de 7 horas semanales. La media

de **horas semanales de ejercicio físico fue de 3.22 (DE 2.39)**, mediana 3 (rango 0-15).

Tabla 11

Tabla 11. Horas semanales de ejercicio físico y horas diarias de ocio con pantallas.

	n	% (N 531)
EJERCICIO FÍSICO		
0 horas	77	14.5%
≥ 2 horas	144	27.1%
3 a 7 horas	288	54.2%
> 7 horas	22	4.1%
PANTALLAS		
0 horas	12	2.3%
1 hora o menos	246	46.3%
entre 1 h y 2 horas	225	42.4%
> 2 horas	48	9.4%

Al interrogar sobre horas diarias dedicadas a juego sedentario con pantallas, se obtuvo una media diaria de **1.42 horas (DE 0.77)**, mediana 1.5 horas (0-4). El 91% de los niños dedicaba 2 o menos horas diarias a jugar con pantallas, ya sea ver televisión, jugar a videojuegos..., mientras que el 8.3% dedicaba 3 o más horas diarias. (Tabla 11).

1.7 OTROS FACTORES AMBIENTALES.

Se obtuvieron datos sobre la presencia de factores ambientales a los que habían estado expuestos los niños en el año previo al estudio, que pudieran influir en la evolución de las sibilancias y el asma. Tabla 12.

Contacto con animales de granja

El contacto con animales de granja fue bastante frecuente en nuestra población, un 31.6% de los niños refirieron haber estado con este tipo de animales en el último año. El animal de granja con que más frecuencia tuvieron contacto los niños fueron los caballos, con los que refirieron contacto el 18% de los niños encuestados, seguidos de las aves de granja (16%).

Para investigar como de cercano o prolongado había sido ese contacto, se preguntó específicamente cuantas veces en el último año el niño había estado cerca realmente con el

animal, tocándole, alimentándole o en su habitáculo. Se obtuvo una **media de 22.94 veces en el último año** (DE 69.16), **pero con una mediana de 0** (0- 365).

Tabla 12. Exposición a factores ambientales en el último año.

	n	% (N 531)
Contacto con animales granja	168	31.6%
➤ Caballos	96	18.1%
➤ Vacas	66	12.4%
➤ Cerdos	39	7.3%
➤ Cabras	21	4%
➤ Ovejas	55	10.4%
➤ Conejos	43	8.1%
➤ Aves	87	16.4%
Mascota	192	36.2%
➤ Perro	125	23.5%
➤ Gato	33	6.2%
➤ Ave	13	2.4%
➤ Hámster/Conejo	18	3.4%
➤ Varios	2	0.4%
Moho en casa	105	19.8%
➤ En la habitación niño	10	1.9%
➤ Habitación y otras zonas	22	4.1%
➤ Otras zonas	73	13.7%
Padre fumador	93	17.5%
Madre fumadora	89	16.8%

Dada la heterogeneidad de la respuesta sobre el contacto con animales, se ha categorizado la variable “contacto con animales” según el contacto haya sido a diario, intenso (más de una vez por semana), contacto frecuente (más de una vez al mes) o esporádico si ha sido menos de una vez al mes. Solo un 3.2% de los niños ha presentado contacto a diario con animales de granja. Figura 19.

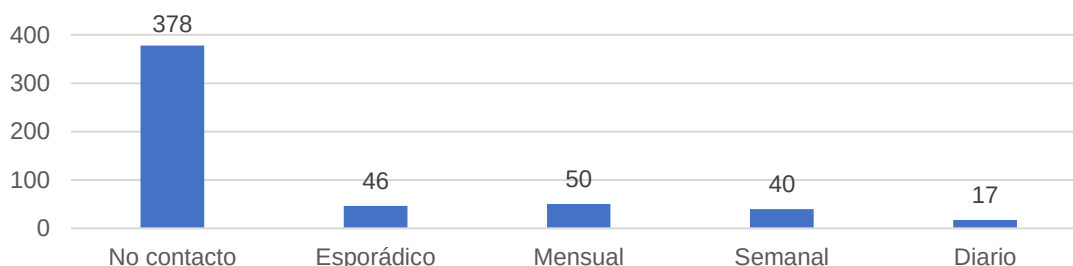


Figura 19. Frecuencia de contacto con animales de granja.

Mascotas

El 36% de los niños tenía mascota, la mayoría de las veces un perro.

Moho en domicilio

Casi el 20% de los padres encuestados reconocieron que tenían moho o manchas de humedad en su domicilio.

Hábito tabáquico de los padres.

En el momento de la encuesta, refirieron ser fumadores el 16.8% de las madres y el 17.5% de los padres.

1.8 ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGÍA ALÉRGICA.

Se registró la presencia de patologías alérgicas en los familiares en el momento de la encuesta. El antecedente familiar de enfermedad alérgica más frecuente fue la **rinitis alérgica** sobre todo en la madre, el 25% de las madres encuestadas reconocían padecerla. Un 7.3% de los padres y 7.7% de las madres referían padecer **asma**. El 11.5% de los niños tenía un hermano con asma, y el 15.4% con rinitis alérgica.

En cuanto a la presencia de dermatitis alérgica, estaba presente en el 5% de los padres, casi el 10% de las madres y un 13% de los hermanos.

Tabla 13. Antecedentes familiares de patología alérgica en el momento de la encuesta.

	n	% (N 531)
Padre		
➤ Asma	39	7.3%
➤ Rinitis alérgica	101	19%
➤ Dermatitis alérgica	29	5.5%
Madre		
➤ Asma	41	7.7%
➤ Rinitis alérgica	136	25.4%
➤ Dermatitis alérgica	50	9.4%
Hermano		
➤ Asma	61	11.5%
➤ Rinitis alérgica	82	15.4%
➤ Dermatitis alérgica	72	13.6%

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ASMÁTICA

En 50 niños de la población estudiada (9.4%) sus padres afirmaron que padecían asma y que habían presentado sibilancias en los últimos 12 meses, siendo el 11.2% de los varones y el 7.6% de las niñas. La edad media era 9.82 años (DE 3.89).

2.1 EVOLUCIÓN DE LAS SIBILANCIAS EN LOS NIÑOS ASMÁTICOS.

Se analizó cuando presentaron su primer episodio de sibilancias los niños con asma actual. **La edad media del primer episodio fue 28 meses (DE 32.97), mediana de 11.5 meses (rango 1-119 meses).** De ellos (figura 20):

- 74% (37 niños) habían iniciado las sibilancias antes de los 3 años, en 25 casos en los primeros 12 meses. Un 24% de los asmáticos presentó sibilancias recurrentes en sus primeros 12 meses de vida.
- 26% (13 niños) niños presentaron su primer episodio de sibilancias de forma tardía, con más de 3 años.



Figura 20. Primer episodio de sibilancias en asmáticos.

2.2 AFECTACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA.

El 34% de los padres de niños con asma refirieron que las sibilancias de sus hijos habían limitado sus actividades, y un 42% reconocían que habían modificado la vida familiar. Refirieron mayor afectación los padres de niñas que de varones. Tabla 14.

Tabla 14. Calidad de vida en los niños asmáticos.

	n	% Total (N 50)	Varones (30)	Niñas (20)
Sibilancias limitan actividades padres	17	34%	9 (30%)	8(40%)
Sibilancias modifican vida	21	42%	11 (36.7%)	10 (50%)
➤ Un poco	19	38%	10 (33.3%)	9 (45%)
➤ Mucho	2	4%	1 (3.3%)	1 (5%)

2.3 MEDICACIÓN ANTIASMÁTICA.

Se interrogó sobre el uso de fármacos antiasmáticos a lo largo de su vida de los niños asmáticos de nuestra población. Tabla 15.

Tabla 15. Uso de fármacos antiasmáticos en los niños con asma.

	n	% Total (N 50)	%Varones (30)	% Niñas (20)
Broncodilatadores inhalados	50	100%	100%	100%
Corticoides inhalados				
➤ A diario a temporadas	38	76%	80%	70%
➤ En crisis	12	2.3%	6.7%	5%
Corticoides orales en crisis	38	76%	86.7%	60%
Antileucotrienos	34	68%	70%	65%

El 100% de los niños asmáticos habían recibido tratamiento con **broncodilatadores** inhalados.

Los **corticoides inhalados** habían sido utilizados en el 82% de los niños con asma actual (42 niños). En la mayoría de ellos (76%) como tratamiento de mantenimiento o de base durante temporadas de su vida. En tan solo 3 casos se han utilizado los corticoides inhalados como rescate de una reagudización asmática, según los padres. Figura 21.

Un 76% de los niños asmáticos ha recibido tratamiento con **corticoides orales** en algún momento de su infancia, como tratamiento de rescate durante las crisis de asma. Tabla 15.

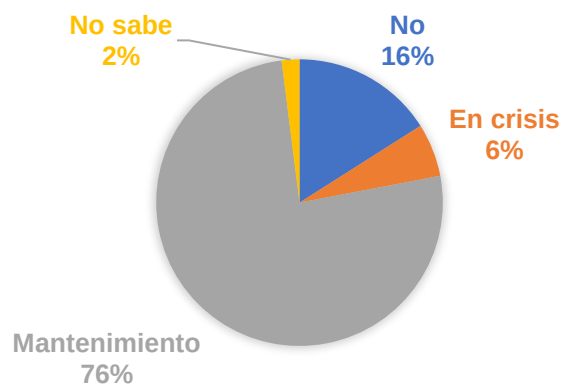


Figura 21. Uso de corticoides inhalados en niños con asma.

Los **antileucotrienos** se han utilizado como tratamiento de mantenimiento en un 68% de los niños asmáticos.

Como muestra la Tabla 15, existieron diferencias entre ambos sexos en el uso de fármacos, con mayores porcentajes de uso en varones que en niñas, más acusados sobre todo en el caso de los corticoides, tanto inhalados como orales.

2.4 GRAVEDAD Y CONTROL DEL ASMA.

Como criterios de gravedad del asma se ha valorado la necesidad de ingreso hospitalario y las crisis de asma que han precisado tratamiento con corticoide oral, indicador de que han sido consideradas por un médico al menos de gravedad moderada.

Ingresos hospitalarios a lo largo de la vida

El 26% de los niños con asma de nuestro estudio ha precisado ingreso hospitalario debido a esta patología en algún momento de su vida. Un 6%, en más de una ocasión. La media de ingresos a lo largo de su vida en los asmáticos es de 0.44 (DE 1.05).

Los varones han precisado ingreso hospitalario con más frecuencia que las niñas. Han ingresado en alguna ocasión el 40% de los varones asmáticos (12 niños) y solo el 5% de las niñas con asma (1 niña). Figura 22.

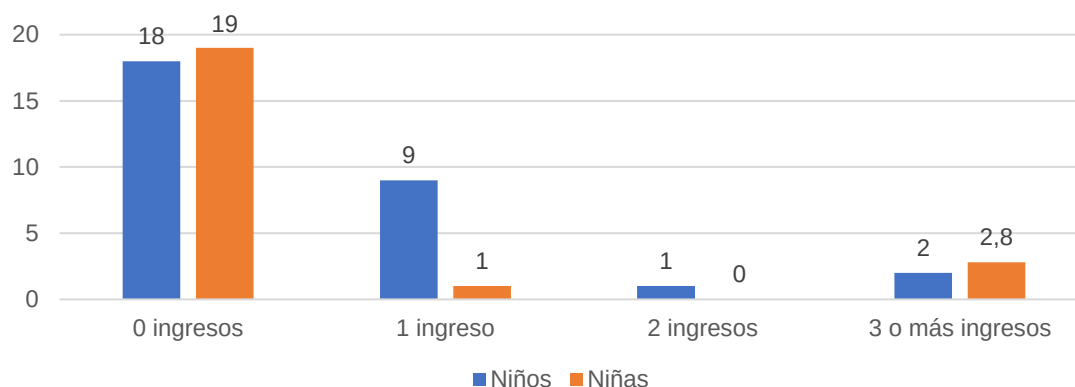


Figura 22. Ingresos hospitalarios a lo largo de su vida en los niños asmáticos.

Necesidad de corticoide oral a lo largo de la vida

En cuanto a las crisis asmáticas o reagudizaciones sufridas a lo largo de su vida, utilizamos como indicador la administración de corticoide oral, el 86% de los varones y el 60% de las niñas con asma han recibido corticoide oral en su vida (tabla 15).

Grado de control del asma

Se investigó sobre el grado de control del asma actual, referido al año previo. Tabla 16. El grado de control de asma en los niños de nuestro estudio se ha desvelado como muy mejorable. Más de una cuarta parte de los asmáticos (28%), han necesitado corticoide oral como tratamiento de una crisis de asma en el último año.

Tabla 16. Criterios de control y gravedad en los niños con asma en el último año.

	n	% Total (N 50)	% Varones (30)	% Niñas (20)
Corticoide oral último año	14	28%	36.7%	15%
➤ 1 ocasión	9	18%	26.7%	3.3%
➤ 2 o más ocasiones	5	10%	10%	10%
Ingreso hospitalario último año	4	8%	13.3%	0%
Afectación ejercicio mensual	23	46%	46.6%	45%

Un 8% de los asmáticos han tenido que ingresar por una crisis de asma en el año previo.

En cuanto a la interferencia con el ejercicio físico, casi la mitad de los niños, un 46%, refieren haber tenido que dejar de hacer ejercicio en el último mes debido al asma. Figura 23.

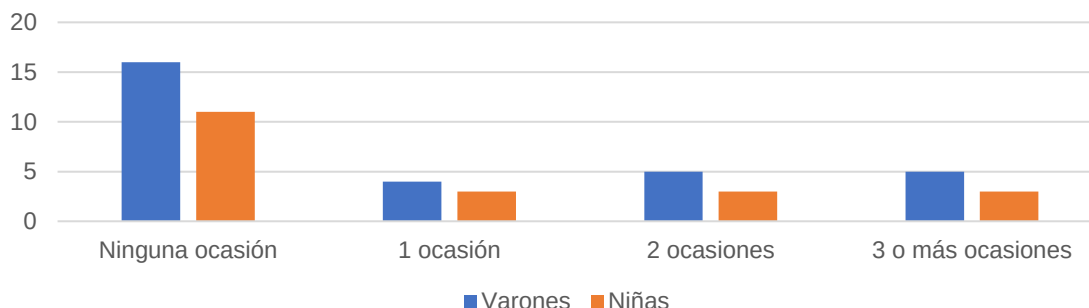


Figura 23: limitación del ejercicio físico en el último mes en los niños con asma.

Por sexos, el grado de control del asma ha sido peor en varones. Las crisis han afectado más veces a varones (36.7% de los varones vs 15% de las niñas) y todos los niños que han ingresado en el año previo han sido varones. Tabla 16.

2.5 COMORBILIDAD DEL ASMA CON PATOLOGÍAS ALÉRGICAS.

Un 82% de los niños asmáticos presentaron además síntomas de rinoconjuntivitis alérgica (figura 24) y un 50% dermatitis atópica, cifras muy superiores a las presentadas por la población estudiada en su conjunto.

La edad media de los primeros síntomas de rinitis alérgica fue de 5.41 años (DE 2.26), mediana 5 años (rango 2-10).

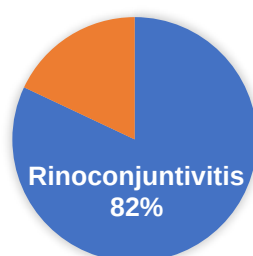


Figura 24. Presencia de rinoconjuntivitis alérgica en los niños asmáticos.

3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES AL AÑO DE EDAD.

Mediante las variables recogidas en los cuestionarios para el estudio EISL, se analizan los posibles factores de riesgo o protectores para la presencia de sibilancias a los 10 años. Esos datos fueron recogidos al año de vida de los niños.

Los cuestionarios fueron respondidos sobre todo por la madre, en el 75.5% de las ocasiones y en el 18.5% por padre y madre a la vez.

En Salamanca los índices de inmigración son bajos. En cerca del 95% de los niños del estudio tanto el padre como la madre eran de origen español.

3.1 FACTORES DE RIESGO MATERNOS Y GESTACIONALES

La **edad media de las madres** en el momento del parto fue 33.5 años (ES 1.98), con un mínimo de 18 y un máximo de 45 años. Solo un 3.6% tenían menos de 25 años y un 8.7% tenían 40 años o más.

En cuanto al **nivel de estudios**, la mayoría de las madres había realizado estudios de secundaria y superior (39%) o universitaria (49%).

Se analizaron diversos factores que pudieron influir sobre el desarrollo del feto durante la vida intrauterina. Tablas 17 y 18.

Paracetamol durante la gestación

Se recogió la toma de paracetamol durante el embarazo, que no ha existido o fue ocasional, menos de una vez al mes, en el 85% de las madres.

Consumo de alcohol en gestación

La ingesta de alcohol durante la gestación resultó anecdótica, tan solo 3 madres reconocieron consumo y solamente de una a dos veces por semana.

Tabla 17. Antecedentes maternos y factores de riesgo gestacionales.

	n	% (N 531)
Edad materna al nacimiento		
➤ Menor de 25 años	19	3.6%
➤ 25-40 años	466	87.7%
➤ 40 años o más	46	8.7%
Nivel estudios madre		
➤ Primaria o menos	24	4.5%
➤ Secundaria incompleta (9-11 años)	42	7.9%
➤ Secundaria completa y superior	208	38.4%
➤ Educación universitaria	260	49%
Paracetamol en el embarazo		
➤ Nunca o menos de 1 vez al mes	454	85.5%
➤ Mas de 1 vez/mes	77	14.5%
Ingesta de alcohol en el embarazo		
➤ Nunca/ocasionalmente	524	98.7%
➤ 1-2 veces por semana	3	0.6%
Tabaquismo en el embarazo		
➤ Primer trimestre	60	11.3%
➤ Segundo trimestre	51	9.6%
➤ Tercer trimestre	47	8.9%
Comida rápida en el embarazo		
➤ 3 o más veces/semana	12	2.3%
Presencia de mascotas en gestación		
➤ No	431	81.2%
➤ Perro	51	9.6%
➤ Gato	20	3.8%
➤ Ave	20	3.8%
➤ Conejo/ Hámster	9	1.7%
➤ Otro	10	1.9%

Tabaco en gestación

Al investigar sobre si las madres habían fumado durante la gestación, más de un 13% admitieron haberlo hecho, la mayoría en el primer trimestre.

Mascotas

Se recogió la presencia de mascotas en el domicilio durante la gestación. Casi un 20% de las madres convivía con algún animal doméstico, la mayoría con perros.

Dieta durante el embarazo

También se recogieron diversas preguntas sobre consumo de determinados alimentos durante el embarazo y su frecuencia semanal de ingesta.

Se investigó específicamente la **ingesta de comida rápida** durante la gestación. Poco más de un 2% de las madres ingería comida rápida de forma habitual (más de 3 veces por semana).

Con los datos de frecuencia de ingesta de grupos de alimentos, se analizó la **adherencia a la madre a la dieta mediterránea** mediante el score de puntuación “Score de Dieta Mediterránea”. La puntuación media de las madres de nuestro estudio fue de 12.50 puntos (DE 1.78), mediana 12, (rango 6-17).

Patologías obstétricas

Se analizaron las patologías aparecidas durante la gestación de los niños estudiados. Las más frecuentes fueron la necesidad de cesárea, en un 38%, las infecciones en el embarazo, en un 20.7% y el parto prematuro en un 9% de los casos. Tabla 18.

Tabla 18. Patologías obstétricas.

	n	% (N 531)
Prematuridad	49	9.2%
Hipertensión	51	9.6%
Amenaza de aborto	65	12.2%
Infecciones	110	20.7%
Diabetes gestacional	36	6.8%
Mala presentación	26	4.9%
RP Membranas	31	5.8%
Problemas de placenta	29	5.5%
Sufrimiento fetal	35	6.6%
Vuelta de cordón	68	12.8%
Trauma obstétrico	5	0.9%
Parto instrumental	34	6.4%
Cesárea	201	38%

RP Membranas: rotura prematura de membranas

3.2 FACTORES DE RIESGO DEL PRIMER AÑO DE VIDA.

El cuestionario EISL recogía numerosas variables ocurridas en el primer año de vida de los niños de nuestro estudio, que pudieron modificar la evolución de las sibilancias. Se registraron cuando los niños tenían entre 12 y 15 meses de edad.

3.2.1 Patologías durante el primer año de vida.

Se estudiaron diversas patologías que padecieran los niños del estudio dentro de su primer año de vida y que pudieran influir en el desarrollo de asma posterior.

Patologías respiratorias

Más del 90% de los niños de nuestro estudio presentaron alguna infección respiratoria en su primer año de vida. En el 38%, la **primera infección respiratoria** tuvo lugar en los primeros 3 meses. Un 4.5% de los niños padeció una neumonía, aunque tan solo 2 niños tuvieron que ingresar por ese motivo. Tabla 21.

En cuanto a la ocurrencia de sibilancias o pitos, el 33.7% de los niños presentó sibilancias durante su primer año de vida. En menos de la mitad (12.2%) fueron recurrentes, es decir, presentaron tres o más episodios durante ese primer año. El 4.3% de los niños estudiados precisó ingreso antes del año de edad a causa de las sibilancias. Más de un 15% precisaron atención en Urgencias hospitalarias a causa de las sibilancias en el primer año de vida.

Tan solo 7 niños fueron diagnosticados de asma por un médico en el primer año de vida. Sin embargo, un porcentaje apreciable fue tratado con fármacos antiasmáticos en ese periodo. Casi un 30% de los niños estudiados recibieron broncodilatadores inhalados en el primer año de vida, un 10.2% corticoides inhalados y un 10.4% antileucotrienos.

Se registraron variables para cuantificar la gravedad de las sibilancias percibida por los padres. Estos apreciaron dificultad importante para respirar en el 11.6% de los niños; afirmaron que las sibilancias se desencadenaron o empeoraron con el movimiento o al enfadarse el niño o reír en un 9% de los casos; refirieron que las sibilancias afectaban a la

alimentación en el 15.8% de los niños; un 40.3% de los padres refirieron que se alteró su sueño nocturno a causa de la tos o ahogos por las sibilancias de su hijo.

Tabla 21. Patologías respiratorias en el primer año de vida.

	n	%	N
Resfriados	488	91.9%	531
➤ En los primeros 3 meses	201	37.9%	531
Neumonía	24	4.5%	531
➤ Ingreso por neumonía	2	0.4%	528
Sibilancias	179	33.7%	531
➤ Sibilancias recurrentes	65	12.2%	531
Ingresos por sibilancias	23	4.3%	531
➤ Un ingreso	17	3.2%	531
➤ Dos ingresos	4	0.8%	531
➤ Tres o más ingresos	2	0.4%	531
Diagnóstico médico de asma	7	1.2%	531
Tratamientos antiasmáticos			
➤ Broncodilatadores inhalados	156	29.4%	531
➤ Corticoides inhalados	54	10.2%	531
➤ Antileucotrienos	55	10.4%	531
Acudió a urgencias por sibilancias	80	15.1%	530
Parámetros gravedad			
➤ Dificultad para respirar/ahogo	61	11.6%	521
➤ Empeoran con movimientos	48	9%	531
➤ Afectan alimentación	84	15.8%	531
➤ Afectan sueño del padre	215	40.3%	531
Sibilancias limitan actividades padres	73	13.7%	531
Sibilancias modifican vida familiar	52	9.8%	531

En cuanto a afectación de la calidad de vida, el 13.7% de los padres vieron limitadas sus actividades por las sibilancias de su hijo en su primer año de vida y un 9.8% consideró que modificaban su vida familiar.

Eczema atópico

Además de la patología respiratoria el cuestionario EISL recogió la presencia de eczema atópico en el primer año de vida, que fue padecido por un 11.7% de los niños estudiados. Figura 25.

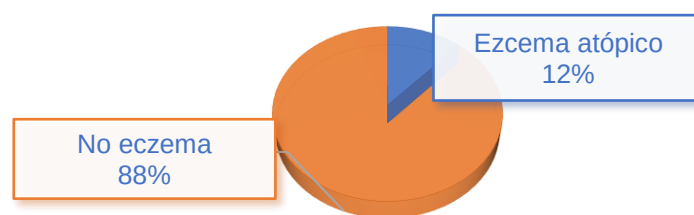


Figura 25. Eczema atópico en el primer año de vida.

3.2.2 Lactancia materna.

Se recogió el número de meses que los niños habían sido alimentados con lactancia materna de forma exclusiva (LME). Tan solo un **28.4%** de los niños tomó lactancia materna exclusiva durante 6 meses, cumpliendo con las normas de la OMS. Más de un 20% de los niños no recibieron LME en ningún momento. Tabla 19.

Tabla 19. Duración de lactancia materna exclusiva.

	n	% (N 531)
0 meses	110	20.7%
1 mes	51	9.6%
2 meses	53	10%
3 meses	45	8.5%
4 meses	64	12.1%
5 meses	57	10.8%
6 meses	151	28.4%

Se agrupó a los niños según hubieran recibido tres o más meses de lactancia materna exclusiva, o menos. Los niños asmáticos recibieron lactancia materna exclusiva (tres o más meses) en porcentaje claramente inferior a los no asmáticos (46% asmáticos vs. 61% no asmáticos). Figura 26.

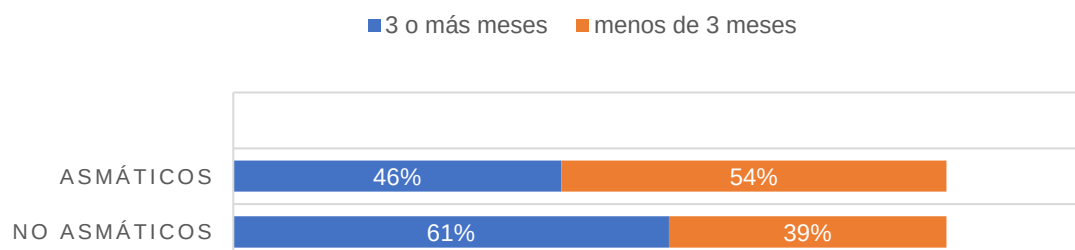


Figura 26. Duración de lactancia materna exclusiva en asmáticos y no asmáticos.

3.2.3 Factores ambientales del primer año de vida.

Se analizó la información sobre varios factores ambientales a los que los niños se expusieron durante su primer año de vida, y que pudieron influir en el desarrollo posterior de sibilancias o patología alérgica. Tabla 20.

La práctica totalidad de los niños (99.4%) presentaban el calendario vacunal actualizado, indicador de un correcto seguimiento por el sistema de salud.

Tabla 20. Factores ambientales al año de vida.

	n	% (N 531)
Asistencia a guardería	152	28.6%
Vacunaciones según calendario	528	99.4%
Numero de hermanos mayores		
➤ Ninguno	273	51.4%
➤ Uno	224	42.2%
➤ Dos	27	5.1%
➤ Tres o más	7	1.3%
Madre fumadora	109	20.5%
Padre fumador	160	30.7%
Mascotas en domicilio		
➤ No	425	80%
➤ Perro	41	7.7%
➤ Pájaro	30	5.6%
➤ Gato	19	3.6%
➤ Conejo	7	1.3%
➤ Otro	16	3%
Contaminación atmosférica	45	8.5%
Presencia de moho/humedad en casa	37	7%

Exposición precoz a infecciones

El 28.6% de los niños asistió a **guardería** durante su primer año de vida. El 49% de los niños tenía **hermanos mayores**, la mayoría solamente uno.

Exposición al humo de tabaco

El 30% de los padres y 20% de las madres fumaba cuando el niño tenía un año de edad.

Contacto con animales

Existían mascotas conviviendo en el hogar de un 20% de los niños al año de vida, siendo el animal más frecuente el perro (7.7%) seguido de un pájaro (5.6%).

Contaminación atmosférica

Solo un 8.5% de los padres referían vivir en una zona con contaminación atmosférica relevante.

Moho o humedad en domicilio

El 7% de los hogares presentaban **moho o humedad** según los padres.

3.3 ANTECEDENTES FAMILIARES DE PATOLOGÍA ALÉRGICA AL AÑO DE VIDA.

Cuando los niños tenían un año de edad, reconocieron ser **asmáticos** el 3.8% de los padres y el 6.4% de las madres. Un 15% de los padres y un 16% de las madres padecían **rinitis alérgica**, y el 5% de los padres y el 7% de las madres presentaban dermatitis alérgica. Entre los hermanos, un 7% presentaba eczema, destacando la escasa afectación de asma y rinitis.

Tabla 22. Antecedentes familiares de patología alérgica al año de vida.

	n	%	N
Padre			
➤ Asma	20	3.8%	530
➤ Rinitis alérgica	84	15.8%	530
➤ Dermatitis alérgica	26	4.9%	530
Madre			
➤ Asma	34	6.4%	531
➤ Rinitis alérgica	87	16.4%	531
➤ Dermatitis alérgica	40	7.5%	531
Hermano			
➤ Asma	12	2.3%	527
➤ Rinitis alérgica	10	1.9%	528
➤ Dermatitis alérgica	37	7%	529

4. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN. FACTORES DE RIESGO DE ASMA.

Se han realizado diversos análisis para determinar el riesgo de asma asociado a diferentes factores de riesgo. En este apartado, para facilitar la identificación de los factores de riesgo o protección con asociación significativa dentro de las tablas, se muestran con el fondo coloreado.

4.1 RIESGO DE ASMA A LOS 9-10 AÑOS DEPENDIENDO DE LA EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS SIBILANCIAS.

Se analizó el riesgo de presentar sibilancias a la edad de 9-10 años, dependiendo del momento de inicio de estas y el fenotipo asignado al niño.

Se evaluó si tienen mayor riesgo de progresión a asma las sibilancias de aparición más precoz o más tardía, así como el riesgo por presentar sibilancias recurrentes en el primer año de vida.

Se realizó el estudio de asociación mediante el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fischer si se precisaba. Se valoró el OR para cada asociación, así como el intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Riesgo de asma según el momento de inicio de las sibilancias

Un 14% de los niños que iniciaron sibilancias en su primer año de vida, presentaban asma a los 9-10 años de edad, porcentaje que aumentaba al 18.4% si las sibilancias habían recurrido en tres o más ocasiones en el primer año. La presencia de sibilancias en el primer año de vida, aunque fueran ocasionales, como muestra la tabla, se asoció de forma significativa con la evolución a asma a los 10 años, con un OR de 2.2 (IC 95%: 1.18-3.81), que aumenta a un OR de 2.55(1.25-5.18) si las sibilancias fueron recurrentes. Tabla 23.

Tabla 23. Riesgo de asma a los 10 años según el momento de inicio de sibilancias.

	n	Asma 10 años n (%)	p-valor	OR	IC 95%
Inicio previo a 12 meses	179	25 (13.9%)	0.01	2.2	1.18-3.81
➤ Recurrentes	65	12 (18.4%)	0.008	2.55	1.25-5.18
Inicio previo 36 meses	269	37 (13.7%)	0.001	3.05	1.58-5.89
Inicio posterior 36 meses	28	13 (46.4%)	<0.001	10.9	4.83-24.65

Los niños que iniciaron sibilancias en los tres primeros años de vida han evolucionado a asma a los 10 años en un 13% (OR 3.05, IC 95%:1.58-5.89). De los niños que presentaron su primer episodio de sibilancias después de los tres años, el 46% presentaron sibilancias persistentes a los 10 años, (OR 10.9, IC 95%:4.8-24.6). Tabla 23.

Riesgo de asma dependiendo del fenotipo de sibilancias

Los niños de nuestro estudio con asma actual, iniciaron las sibilancias en un 74% en sus primeros 3 años de vida y en un 26% después de los 3 años.

Pertenecer al fenotipo de sibilancias precoces persistentes, aquellas que se han iniciado antes de los 3 años y han persistido después, implicó mayor riesgo de evolución a asma en edades posteriores que el fenotipo de inicio tardío, cuantificando el riesgo del fenotipo precoz persistente con OR de 18.8(9.52-37.42), y el del fenotipo de inicio tardío con OR de 10.92(4.83-24.65) Tabla 24.

Tabla 24. Riesgo de asma a los 10 años según el fenotipo de sibilancias infantiles.

Fenotipos	Asma (N 50)	p-valor	OR	IC 95%
Precoces transitorias (n 169)	0 (0%)			
Precoces persistentes (n 100)	37 (74%)	<0.001	18.88	9.52-37.42
De inicio tardío (n 28)	13 (26%)	<0.001	10.92	4.83-24.65

4.2 DIFERENCIAS ENTRE SEXOS EN CARACTERÍSTICAS DEL ASMA.

Se encontró repetidamente en el análisis descriptivo mayor afectación de varones que de niñas, tanto en la presencia de sibilancias en el primer año de vida, sibilancias ocasionales, sibilancias actuales... Asimismo, se puso de manifiesto que el uso de fármacos antiasmáticos y los criterios de gravedad de sibilancias (ingresos, uso de corticoide oral...) fueron más frecuentes en varones.

Para explorar estos hallazgos se realizó un análisis univariante de las diferencias por sexos tanto para la población de estudio (tabla 25) como específicamente para los niños con asma actual (tabla 26).

Tabla 25. Diferencias entre sexos de características asmáticas en la población estudiada.

	Varones % (N 269)	Niñas % (N 262)	p-valor	OR	IC 95%
Sibilancias alguna vez	58.4%	53.4%	0.25	1.22	0.87-1.72
Sibilancias último año	11.2%	7.4%	0.17	1.52	0.84-2.75
Afectación calidad de vida					
➤ Modifican vida familiar	4.1%	3.8%	0.87	1.07	0.45-2.57
➤ Limitan vida padres	3.3%	3.1%	0.85	1.10	0.42-2.89
Ingresos hospitalarios	8.9%	5%	0.07	1.87	0.93-3.77
Uso de antiasmáticos					
➤ Broncodilatadores	42.8%	35.9%	0.11	1.33	0.94-1.89
➤ Corticoides inhalados	16.5%	13.8%	0.40	1.23	0.76-1.98
➤ Antileucotrienos	14.5%	8.8%	0.04	1.75	1.02-3.03
➤ Corticoides orales	21.6%	15.4%	0.07	1.51	0.97-2.36
Control asma actual					
➤ Ingreso último año	1.5%	0%	0.048	1.99	1.83-2.17
➤ Corticoide oral último año	4.5%	1.1%	0.02	4.03	1.12-14.45
➤ Ejercicio afectado último mes	5.6%	3.4%	0.34	1.49	0.66-3.38

Tanto las sibilancias en el año previo como las sibilancias en alguna ocasión fueron más frecuentes en varones, si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Han recibido medicación antiasmática a lo largo de su vida mayores porcentajes de varones que de niñas, siendo las diferencias significativas para el uso de antileucotrienos

(14.5% varones y 8% niñas, p 0.04) y rozando la significación para los corticoides orales (p 0.07). Tabla 25.

Tabla 26: Diferencias entre sexos en los niños asmáticos.

	Varones % (N 30)	Niñas % (N 20)	<i>p</i>-valor	OR	IC 95%
Afectación calidad vida					
➤ Modifican vida familiar	36.7%	50%	0.35	0.58	0.18-1.82
➤ Limitan vida padres	30%	40%	0.47	0.64	0.19-2.11
Ingresos hospitalarios	40%	5%	0.006	12.67	1.49-107.6
Uso de antiasmáticos					
➤ Broncodilatadores	100%	100%			
➤ Corticoides inhalados	89.7%	75%	0.25	2.89	0.60-13.83
➤ Montelukast	70%	65%	0.71	1.25	0.38-4.20
➤ Corticoides orales	86.7%	60%	0.04*	4.33	1.08-17.25
Control asma actual					
➤ Ingreso último año	13.3%	0%	0.14*	1.77	1.37-2.28
➤ Corticoide oral último año	36.7%	15%	0.09	3.28	0.78-13.7
➤ Ejercicio afectado último mes	46.7%	45%	0.91	1.07	0.3-3.33

(*): Fue preciso realizar el Test de Fischer.

Ser varón casi duplicó el riesgo de ingreso hospitalario por asma, con un valor que rozaba la significación estadística (p 0.07). Han ingresado por síntomas asmáticos en algún momento de su vida mayor porcentaje de varones (9% varones vs 5% niñas).

Para analizar posibles diferencias respecto al control del asma actual, se han valorado los ingresos hospitalarios en los últimos 12 meses, la necesidad de corticoide oral el último año, indicador de crisis asmáticas y la afectación del ejercicio físico el último mes.

El 1.5% de los varones de la cohorte y ninguna niña habían ingresado el año previo. Los varones habían precisado tomar corticoide oral en mayor proporción que las niñas en el último año, con una diferencia significativa y un OR 4.04 (1.12-14.45). Tabla 25.

Dentro del grupo de los niños asmáticos, destacan los ingresos hospitalarios en los varones, ya que un 40% de ellos ha precisado ingreso en algún momento de su vida,

mientras que solo un 5% de las niñas asmáticas han ingresado. La diferencia es muy significativa a nivel estadístico con riesgo de ingreso por ser varón de OR de 12.6 (1.49-107.6). Tabla 26.

En cuanto al control del asma en el año previo, dentro del grupo de los niños asmáticos, han ingresado más los varones que las niñas (un 13.3% de los varones y ninguna mujer), y han precisado corticoide oral uno de cada 3 varones asmáticos (36%) y solo el 15% de las niñas asmáticas. Tabla 26.

4.3 FACTORES DE RIESGO PERINATALES ASOCIADOS AL ASMA.

Se realizó un análisis exploratorio univariante sobre los factores gestacionales y del primer año de vida que se asociaran a la presencia de asma a los 9-10 años y pudieran haber actuado como factores de riesgo o protección.

4.3.1 Factores de riesgo gestacionales.

Se analizó la relación entre diferentes factores que tuvieron lugar durante la gestación y que podrían haber modificado el riesgo de sibilancias y asma en la infancia del niño. Todos los posibles factores de riesgo gestacionales estudiados se presentan en la Tabla 27 con sus niveles de significación y OR.

Patologías gestacionales

Numerosas patologías gestacionales podrían actuar aumentando el riesgo de asma, ya que se aprecia que los niños asmáticos han padecido durante su gestación problemas gestacionales con mayor frecuencia que los niños sanos.

La **presencia de infecciones** durante la gestación aumentó el riesgo de presentar asma a los 10 años de edad, con un OR 2.15 (1.15-4.02).

Paracetamol en la gestación

La toma frecuente de paracetamol en la gestación no se asoció a la presencia de asma con un OR 1.54 (0.73-3.24).

Tabla 27. Factores de riesgo gestacionales para asma a los 10 años.

	Asmáticos	No asmáticos	p-valor	OR	IC 95%
PATOLOGIAS					
➤ Infecciones	34%	19.3%	0.015	2.15	1.15-4.02
➤ Hipertensión	14%	9.2%	0.27	1.6	0.68-3.80
➤ Amenaza aborto	14%	12.1%	0.69	1.2	0.5-2.7
➤ Mala presentación	6.0%	4.8%	0.70	1.27	0.36-4.38
➤ Problemas placenta	10%	5%	0.14	2.1	0.77-5.81
➤ Sufrimiento fetal	12%	6%	0.10	2.1	0.84-5.39
➤ R.P. membranas	6%	5.8%	0.96	1.03	0.30-3.52
➤ Prematuridad	14%	8.7%	0.22	1.7	0.72-4.02
➤ Trauma obstétrico	2%	0.8%	0.42	2.4	0.27-22.1
➤ Cesárea	42%	37.4%	0.5	1.2	0.67-2.19
➤ PRN < 2.500 g.	6%	4.8%	0.7	1.3	0.36-4.35
Paracetamol>1vez/mes	20%	13.9%	0.25	1.54	0.73-3.24
Madre fumadora	18%	13.1%	0.33	1.46	0.6-3.1
➤ 1r trimestre	16%	10.8%	0.27	1.57	0.7-3.5
➤ 2º trimestre	12%	9.4%	0.55	1.3	0.5-3.3
➤ 3r trimestre	10%	8.7%	0.76	1.2	0.4-3.1
Comida rápida>3 v/semana	4%	2.1%	0.31*	1.96	0.42-9.22
Mascota en gestación	24%	17.7%	0.27	1.47	0.74-2.93
➤ Hámster/conejo	6%	1.2%	0.04*	5.05	1.22-20.86
➤ Perro	16%	8.9%	0.13*	1.94	0.86-4.40
➤ Gato	2%	4%	0.71*	0.50	0.07-3.79
➤ Ave	6%	3.5%	0.42*	1.74	0.49-6.16

RP Membranas: rotura prematura de membranas. PRN: peso al nacimiento. (*): se utilizó test de Fischer

Tabaco durante la gestación

Se estudió la exposición a tabaco durante la gestación. Se observó que en el grupo de niños con asma, la madre había fumado durante el embarazo con más frecuencia que en los no asmáticos (18% vs 13%) aunque sin diferencia significativa.

Comida rápida durante la gestación

La ingesta frecuente más de 3 veces por semana de comida rápida durante el embarazo no demostró asociación significativa como factor de riesgo de asma, a pesar de que un porcentaje mayor de madres de niños asmáticos en relación a las madres de niños

sanos reconocieron ingerir de forma habitual comida rápida durante la gestación (4% vs 2.1%). Tabla 27.

Mascotas durante la gestación

Se estudió la posible relación entre la presencia de mascotas de diferentes tipos en el domicilio durante la gestación y el asma. Según nuestros datos, la presencia de un conejo o hámster fue un factor de riesgo se asoció de forma significativa con la presencia de asma a los 10 años, con una OR 5.05 (1.22-20.86), si bien el escaso tamaño muestral debe hacer tomar esta afirmación con precaución. Tabla 27.

Dieta mediterránea durante la gestación

La adherencia a la dieta mediterránea seguida por las madres durante la gestación se cuantificó mediante el “Score de adherencia a la dieta mediterránea” ya explicado en el apartado de Material y Métodos. No se encontraron diferencias entre la adherencia a la dieta mediterránea entre madres de niños con asma y sin asma. Tabla 28.

Tabla 28: Factores de riesgo gestacionales para asma a los 10 años. Dieta mediterránea.

	n	Media score	DE	gl	p-valor
Asmáticos	47	12.57	1.920	503	0.77
No asmáticos	458	12.50	1.763		

Se realizó el test de T-Student para la diferencia de medias. DE: Desviación Estándar. gl: grados de libertad.

4.3.2 Factores de riesgo del primer año de vida.

Se han estudiado factores que pudieron influir sobre los niños durante el primer año de vida, modificando el riesgo de que presentaran sibilancias o asma posteriormente. Se han tenido en cuenta tanto patologías, sobre todo respiratorias, padecidas en ese primer año como factores ambientales a los que estuviera expuesto el niño, tales como tabaco, moho o humedad en domicilio, presencia de mascotas, si recibió o no lactancia materna...

Patologías del primer año.

Se analizó la influencia de haber presentado sibilancias en el primer año de vida en el desarrollo de asma a los 10 años. Asimismo, se estudian diversas características clínicas de las sibilancias de ese primer año de vida, analizando su relación con la presencia de asma a los 10 años. Tabla 29.

- ***Sibilancias y sibilancias recurrentes***

El haber presentado sibilancias en el primer año de vida, recurrentes o no, se manifiesta como factor de riesgo para presentar asma a los 10 años de vida, de forma que presentar sibilancias en el primer año duplicó el riesgo de asma con un OR 2.12 (1.18-3.81). Si las sibilancias recurrieron tres o más veces la OR aumentó a 2.5 (1.25-5.18). Tabla 29.

- ***Gravedad de las sibilancias***

La gravedad o importancia clínica de las sibilancias en el primer año de vida, valorado como el que **afecten a la alimentación, despierten a los padres** por la noche, hayan precisado **asistencia en urgencias** o **ingreso hospitalario**, se comportaron como factores de riesgo de presentar asma a los 10 años con asociación significativa. Tabla 29. Sin embargo, el que los padres refieran notar ellos dificultad respiratoria en el lactante no alcanza la significación de los otros criterios de gravedad, aunque casi roza la significación estadística.

- ***Tratamientos antiasmáticos***

El uso de **broncodilatadores inhalados y corticoides inhalados** durante el primer año de vida se comportó como un factor de riesgo para la presencia de asma a los 10 años, con una asociación estadísticamente significativa, OR 2 (1.12-3.68) para el uso de broncodilatadores y OR 2.48 (1.16-5.30) para los corticoides inhalados. La toma de **antileucotrienos**, a diferencia de los que ocurre con otros medicamentos antiasmáticos, no se asoció con el desarrollo posterior de asma. Tabla 29.

- ***Afectación de la calidad de vida por las sibilancias***

Asimismo, la afectación de la calidad de vida en el momento del estudio EISL, tanto en la limitación de las actividades de los padres como la modificación de la vida familiar

debido a las sibilancias del lactante, se asoció de forma significativa con la presencia de asma a los 10 años, con una OR 2.47 (1.24-4.90) para la limitación de actividades de los padres y una OR 3.03(1.44-6.36) para la modificación de la vida familiar Tabla 29.

○ **Diagnóstico médico de asma**

El diagnóstico de asma por un médico en el primer año de vida ha sido muy infrecuente entre los niños de nuestro estudio (1.3% de los niños) y no se asoció significativamente al asma a los 10 años.

Tabla 29: Factores de riesgo del primer año de vida en relación al asma a los 10 años. Patología respiratoria.

	Asmáticos	No asma	p-valor	OR	IC 95%
Sibilancias primer año	50%	32%	0.01	2.12	1.18-3.81
➤ Sibilancias recurrentes	24%	11%	0.008	2.5	1.25-5.18
Criterios gravedad:					
➤ Afectan alimentación	30%	14.3%	0.004	2.56	1.33-4.93
➤ Despiertan por la noche	54%	39.1%	0.041	1.83	1.02-3.29
➤ Empeoran con el movimiento	22%	7.7%	0.003*	3.39	1.60-7.15
➤ Dificultad respiratoria	20%	10.7%	0.05	2.09	0.99-4.44
➤ Precisan acudir urgencias	34%	13.1%	<0.001	3.41	1.79-6.48
➤ Precisan ingreso	12%	3.5%	0.015*	3.72	1.39-9.92
Tratamiento antiasmático:					
➤ Broncodilatadores	44%	27.9%	0.017	2.03	1.12-3.68
➤ Corticoide inhalado	20%	9.1%	0.016	2.48	1.16-5.30
➤ Antileucotrienos	14%	10%	0.38	1.47	0.63-3.45
Limitan actividades de los padres	26%	12.5%	0.008	2.47	1.24-4.90
Modifican vida familiar	22%	8.5%	0.005*	3.03	1.44-6.36
Diagnóstico médico de asma	2%	1.2%	0.50	1.62	0.19-13.7
Resfriado	92%	91.9%	1.00	1.02	0.35-2.97
Resfriado en < tres meses	46%	37%	0.21	1.45	0.81-2.61
Neumonía	10%	4%	0.07*	2.70	0.96-7.58

(*) Se ha utilizado test de Fischer

● **Neumonía o resfriado**

En cuanto a otras patologías respiratorias relacionadas, como la neumonía, haya precisado o no ingreso, tampoco alcanza asociación significativa con la presencia de asma

a los 10 años, así como tampoco el hecho de presentar resfriados en el primer año de vida (prácticamente la totalidad de los niños estudiados lo padecieron), ni siquiera de manera precoz en los primeros 3 meses de vida.

- **Eczema atópico**

Los niños con asma a los 10 años habían presentado eczema atópico durante el primer año de vida en una cuarta parte de ellos (24% vs 10% de los no asmáticos). El presentar **eczema atópico en el primer año ha sido un factor de riesgo** con asociación significativa (P-valor 0.004) para presentar asma a los 10 años, con una OR 2.71(1.34-5.55).

Lactancia materna.

Se analizó la relación entre la duración de la lactancia materna exclusiva y la presencia de asma a los 10 años.

Los niños con asma recibieron de media más de un mes menos lactancia materna exclusiva (LME) que los niños sanos, teniendo la diferencia de medias significación estadística. Tabla 30.

Tabla 30. Diferencias de duración de lactancia exclusiva entre asmáticos y no asmáticos.

	Media meses LME	DE	gl	p-valor
Asmáticos	2.66	2.25	529	0.049
No asmáticos	3.34	2.32		

Diferencias de medias de duración de LME mediante el test de T-student. LME: lactancia materna exclusiva. DE: desviación estándar, gl: grados de libertad.

Se categorizó la variable “duración de la lactancia materna exclusiva” según los niños recibieran o no tres o más meses de LME. Ser alimentado de forma exclusiva con leche materna durante 3 o más meses, se comportó como **factor protector** contra el desarrollo de asma a los 10 años, con una OR 0.54 (0.30-0.97). Tabla 31.

Tabla 31. Factores de riesgo del primer año de vida en relación al asma a los 10 años. Lactancia materna y factores ambientales.

	Asmáticos	No asmáticos	p-valor	OR	IC 95%
LME $\geq$ 3 meses	46%	61.1%	0.038	0.54	0.30-0.97
Asistencia a guardería	30%	28.5%	0.82	1.08	0.57-2.03
Presencia de hermanos	54%	48%	0.42	1.27	0.71-2.28
Madre fumadora	22%	20.4%	0.79	1.10	0.54-2.23
Padre fumador	34.7%	30.3%	0.52	1.23	0.66-2.28
Mascotas	28%	19.1%	0.14	1.64	0.85-3.17
➤ Perro	12%	7.3%	0.26*	1.74	0.69-4.36
➤ Gato	0%	4%	0.24*	1.10	0.98-1.14
➤ Ave	10%	5.2%	0.19*	2.03	0.74-5.55
➤ Conejo/hámster	4%	1%	0.13*	3.97	0.75-20.99
Contaminación	12%	8.1%	0.42*	1.54	0.62-3.85
Moho en domicilio	12%	6.5%	0.15*	1.98	0.78-4.99

LME: lactancia materna exclusiva. (*) se utilizó Test de Fischer

Factores de riesgo ambientales del primer año de vida.

Ni la asistencia precoz a guardería, el tener padres fumadores, ni la presencia de moho en domicilio o la presencia de mascotas aumentaron el riesgo de presentar asma. Tabla 31.

4.3.3 Antecedentes familiares de patología alérgica al año de vida.

Los niños cuyos padres en el estudio EISL confirmaron patología alérgica en la familia, desarrollaron con más frecuencia asma a los 10 años.

Tener una **madre con asma o rinitis alérgica** aumentó la probabilidad de tener asma por 2 y 3 veces respectivamente, con una OR 2.74 (1.12-6.65) para el asma materno y OR 3.02 (1.59-5.72) para la rinitis. Tabla 32.

Asimismo, el **tener un hermano con rinitis alérgica** cuadruplica el riesgo de padecer asma a los 10 años, con una OR 4.41 (1.10-17.62), si bien este dato hay que valorarlo con precaución debido al pequeño tamaño muestral. Tabla 32.

Tabla 32. Factores de riesgo del primer año para asma a los 10 años. Antecedentes familiares de patología alérgica.

	Asmáticos	No asmáticos	p-valor	OR	IC 95%
Patología materna					
➤ Asma	14%	5.6%	0.031*	2.74	1.13-6.65
➤ Rinitis	34%	14.6%	<0.001	3.02	1.60-5.72
➤ Dermatitis	8%	7.5%	0.78*	1.08	0.37-3.16
Patología paterna					
➤ Asma	4%	3.7%	1.00*	1.07	0.24-4.76
➤ Rinitis	24%	15%	0.09	1.79	0.89-3.59
➤ Dermatitis	4.1%	5%	1.00*	0.81	0.19-3.54
Patología hermanos					
➤ Asma	6.1%	1.9%	0.09*	3.40	0.89-12.97
➤ Rinitis	6.1%	1.5%	0.022	4.41	1.10-17.62
➤ Dermatitis	10.2%	6.7%	0.37*	1.59	0.59-4.29

(*) Se ha utilizado test de Fischer

4.3.4 Resumen de los factores de riesgo perinatales según el análisis univariante.

En resumen, en el análisis univariante se comportaron como factores de riesgo para presentar asma a los 10 años los siguientes factores perinatales:

- las **infecciones maternas** durante el embarazo.
- la presencia de un **conejo o hámster** como mascota durante la gestación.
- la aparición de **sibilancias (recurrentes o no)** durante el primer año de vida.
- la **relevancia clínica** de las sibilancias del primer año de vida: que afecten a la alimentación o el sueño, que empeoren con el movimiento, que afecten a la calidad de vida, que precisen acudir a urgencias o ingreso hospitalario, que precisen tratamiento con broncodilatadores o corticoides.
- la presencia de **eczema atópico** en el primer año de vida.
- el **antecedente familiar de enfermedad alérgica**: madre con asma o rinitis o hermano mayor con rinitis alérgica.
- la **lactancia materna exclusiva** durante tres o más meses se comporta como factor protector para la presencia de asma a los 10 años.

4.3.5 Análisis multivariante de los factores de riesgo perinatales.

En el modelo máximo multivariante se incluyeron las variables perinatales asociadas de forma significativa en el análisis univariante con la presencia de asma a los 10 años, junto a otras de relevancia como el sexo.

Tras realizar el análisis de regresión logística las variables que se asociaron de forma independiente y significativa con asma a los 10 años fueron las siguientes (Tabla 33):

- presencia de **sibilancias durante el primer año** de vida que afecten a la alimentación.
- **eczema atópico** en el primer año de vida.
- **rinitis alérgica materna.**
- presencia de **conejo/hámster** durante la gestación.

Tabla 33. Factores perinatales asociados al asma en el modelo multivariante.

	p-valor	aOR (Exp B)	IC 95%
Sibilancias afectan alimentación	0.016	1.57	1.09-2.27
Eczema en primer año	0.007	2.82	1.32-6.03
Rinitis alérgica madre	<0.001	3.73	1.91-7.31
Conejo / hámster en gestación	0.007	7.49	1.71-33.73

Bondad del ajuste: Prueba Hosmer-Leveshow: Chi cuadrado 0.365 (P-valor 0.947).

4.4 FACTORES DE RIESGO ACTUALES ASOCIADOS AL ASMA.

Se realizó un análisis univariante de la asociación entre posibles factores de riesgo actuales y la presencia de asma a los 10 años. Los factores de riesgo fueron recogidos en el momento del estudio, y habían estado presentes en los 12 meses previos a la encuesta. Por tanto, el estudio fue transversal, y solo pudo demostrar asociación. Los factores estudiados con el nivel de significación y la OR se muestran en la tabla 34.

Tabla 34. Factores de riesgo actuales asociados al asma a los 10 años.

	Asmáticos	No asma	p-valor	OR	IC 95%
Rinitis alérgica	82%	27.7%	<0.001	11.92	5.64-25.20
Dermatitis atópica	50%	32.8%	0.015	2.04	1.14-3.67
Moho en domicilio	34%	18.3%	0.008	2.30	1.23-4.32
Animales granja	20%	32.8%	0.063	0.51	0.25-1.05
➤ > 1 vez/mes	18%	21.8%	0.53	0.79	0.36-1.67
➤ > 1 vez/semana	12%	12.1%	0.99	0.99	0.41-2.44
➤ Vacas	2%	13.5%	0.019	0.13	0.02-0.96
➤ Caballos	14%	18.5%	0.43	0.72	0.31-1.65
➤ Cerdos	4%	7.7%	0.57*	0.50	0.12-2.14
➤ Ovejas	12%	10.2%	0.69	1.20	0.49-2.97
➤ Conejos	12%	7.7%	0.28*	1.64	0.65-4.09
➤ Aves	12%	16.8%	0.38	0.67	0.28-1.63
Mascota	28%	36.8%	0.22	0.67	0.35-1.27
➤ Perro	18%	24%	0.33	0.69	0.33-1.46
➤ Gato	4%	6.4%	0.76*	0.61	0.14-2.61
➤ Ave	2%	2.5%	1*	0.79	0.10-6.27
➤ Hámster/Conejo	4%	3.3%	0.68*	1.21	0.27-5.43
IMC > P 85	30%	23%	0.27	1.43	0.75-2.72
No ejercicio físico	20%	13.9%	0.25	1.55	0.74-3.24
Pantallas > 2 h diarias	14%	8.5%	0.19*	1.75	0.74-4.13

(*) Se ha utilizado test de Fischer

4.4.1 Patologías alérgicas.

Los niños asmáticos presentaron rinitis alérgica y dermatitis atópica con mucha más frecuencia que los no asmáticos. Siendo dos patologías muy prevalentes en la población estudiada (rinoconjuntivitis alérgica presente en más de un 32% de la muestra y dermatitis atópica en un 34.5%), afectaron con mayor frecuencia aun a los niños asmáticos. Se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre estas entidades y la presencia

de asma, con una OR muy elevada, de 11.92 (5.64-25.20) para la rinitis y OR 2.04 (1.14-3.6) para la dermatitis atópica. Tabla 34.

Se analizó asimismo si la **edad de inicio de los síntomas de rinitis alérgica** difería en asmáticos y no asmáticos. Se comprobó que la edad media de inicio de síntomas en los asmáticos fue a los 5.4 años (DE 2.3) y en los no asmáticos fue más de un año posterior, a los 6.5 años (DE 2.3), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Tabla 35.

Tabla 35. Diferencia en la edad de inicio de síntomas de rinoconjuntivitis entre asmáticos y no asmáticos.

	Media edad	DE	g.l.	p-valor
Asmáticos	5.41	2.25	173	0.007
No asmáticos	6.53	2.30		

Test de T-student para la diferencia de medias. DE: desviación estándar, g.l.: grados de libertad.

4.4.2 Factores ambientales.

Presencia de moho en domicilio.

La presencia de moho en el domicilio se asoció a la presencia de asma a los 10 años con una OR 2.30 (1.23-4.32). Tabla 34.

Contacto con animales de granja.

El análisis de la respuesta a la variable “contacto con animales de granja” en el trascurso del último año (respuesta si/no) puso de manifiesto que los niños sin asma a los 10 años tuvieron contacto con animales de granja en porcentajes mayores que los asmáticos, con un nivel de significación rozando el dintel estadístico (P-valor 0.06) e incluso significativo para el contacto con vacas (P-valor 0.019) por lo que el contacto con animales de granja y particularmente con vacas, a nivel estadístico se comportó como un factor protector frente al asma. Tabla 36.

Al analizar la relación entre la presencia de asma y el contacto con animales de granja al menos mensual o semanal, no se mantuvo la asociación estadística.

Presencia de mascotas

En nuestro estudio no se observó relación estadísticamente significativa entre la convivencia con mascotas en el último año y el padecer asma, como se muestra en la tabla 34. Aunque ningún tipo de mascota se asoció a la presencia de asma de forma significativa, si se apreció para todas (salvo para el hámster), que de haber asociación, tendrían un efecto protector, ya que salvo en el caso ya mencionado el hámster, las OR son menores de 1.

4.4.3 Obesidad y sedentarismo.

Los niños asmáticos presentaron sobrepeso en mayor proporción a los no asmáticos mientras que la obesidad estuvo presente por igual en los dos grupos. El exceso de peso por encima del P85 afectaba al 30% de los niños asmáticos y al 23% de los no asmáticos. Sin embargo, en el análisis estadístico, la diferencia no fue significativa. Tabla 34.

En cuanto a la práctica de ejercicio físico, un 20% de los niños asmáticos no ha realizado ninguna hora de ejercicio físico semanal, excluyendo la educación física en horario escolar, mientras que en los no asmáticos esto ocurrió solamente el 13.9% de los niños. La diferencia no alcanzó significación estadística. Tabla 34.

Al analizar el tiempo de ocio sedentario, el 14% de los asmáticos vs un 8.5% de los no asmáticos dedicaban más de 2 horas diarias a juego con pantallas, pero la diferencia tampoco alcanzó significación estadística. Tabla 34.

4.4.4 Antecedentes familiares actuales de patología alérgica.

Los niños con asma a los 9-10 años presentaron con mucha más frecuencia que los no asmáticos, padres o hermanos con patologías alérgicas.

La relación fue especialmente importante con la patología alérgica materna, ya que se encontró asociación estadísticamente significativa entre presentar asma y tener una madre con asma o con rinitis alérgica, con una OR para asma 3.36 (1.66-7.94) y una OR 2.77 (1.53-5.03).

También se demostró significativa la relación entre el asma y tener un hermano asmático con una OR 2.43 (1.17-5.05).

La tabla 36 muestra las asociaciones entre los antecedentes familiares actuales de alergia y la presencia de asma a los 10 años.

Tabla 36. Asociación entre antecedentes familiares actuales de alergias y asma.

	Asmáticos	No asmáticos	p-valor	OR	IC 95%
Patología materna					
➤ Asma	20%	6.4%	0.001	3.63	1.66-7.94
➤ Rinitis	46%	23.5%	0.001	2.77	1.53-5.03
➤ Dermatitis	12%	9.1%	0.45*	1.35	0.55-6.63
Patología paterna					
➤ Asma	8%	7.3%	0.78*	1.11	0.38-3.26
➤ Rinitis	26%	18.3%	0.19	1.57	0.80-3.08
➤ Dermatitis	4%	5.6%	1.00*	0.70	0.16-3.04
Patología hermanos					
➤ Asma	22%	10.4%	0.014	2.43	1.17-5.05
➤ Rinitis	24%	14.6%	0.08	1.85	0.92-3.72
➤ Dermatitis	16%	13.3%	0.60	1.24	0.56-2.76

4.4.5 Resumen de los factores de riesgo actuales según el análisis univariante.

En resumen, los siguientes factores aumentaron el riesgo de presentar asma a los 9-10 años en el análisis univariante:

- padecer **patologías alérgicas**, tanto rinitis como dermatitis atópica.
- la presencia de **moho en domicilio**.
- tener una **madre con asma o rinitis** alérgica.
- tener un **hermano asmático**.

4.4.6 Análisis multivariante de los factores de riesgo actuales.

Al aplicar métodos de estadística multivariante, en el análisis de regresión logística las variables que se asociaron de forma independiente y significativa con asma a los 10 años fueron las siguientes (Tabla 37):

- presentar **rinitis alérgica**.
- la presencia de **moho** en domicilio.

- tener un **hermano asmático**.
- tener una **madre asmática**, que sin embargo a pesar de aparecer en el modelo no alcanzó significación estadística.

Tabla 37. Factores de riesgo de asma en el modelo de regresión logística multivariante.

	p-valor	aOR (Exp B)	IC 95%
Rinitis alérgica	<0.001	11.08	5.18-23.69
Moho	0.047	2.02	1.01-4.04
Asma hermano	0.041	2.38	1.04-5.49
Asma madre	0.070	2.24	0.94-5.36

Bondad del ajuste. Prueba Hosmer-Leveshow: Chi cuadrado 0.409 (P-valor 0.982)

5. FACTORES DE RIESGO PERINATALES ASOCIADOS A LOS FENOTIPOS DE SIBILANCIAS.

Tomando como referencia de grupo control a los niños que no han presentado nunca ningún episodio de sibilancias, se exploraron los principales factores de riesgo presentes durante la gestación y el primer año de vida que pudieran asociarse a los diferentes fenotipos de sibilancias descritos en nuestro estudio (sibilancias precoces transitorias, sibilancias precoces persistentes y sibilancias de inicio tardío).

Se analizaron por separado la relación de cada fenotipo de sibilancias con los diferentes factores de riesgo y posteriormente se realizó una comparación entre fenotipos. Las asociaciones significativas aparecen en las tablas con fondo coloreado para facilitar su identificación.

5.1 FACTORES DE RIESGO DE SIBILANCIAS PRECOCES TRANSITORIAS.

En nuestra muestra, 169 niños (31.8%) presentaron sibilancias solamente durante los primeros 3 años de vida, formando parte del fenotipo de sibilancias precoces transitorias.

La tabla 38 muestra los factores de riesgo gestacionales y del primer año de vida para este fenotipo de sibilancias.

Fueron factores de riesgo de sibilancias transitorias con asociación estadísticamente significativa los siguientes:

- **antecedentes familiares de alergia**, siendo significativa la asociación con el eczema materno. OR 2.67(1.20-5.94).
- haber nacido por **cesárea**. OR 1.64(1.09-2.48).
- haber padecido **neumonía** durante el primer año de vida. OR 2.51(2.22-2.84).
- la **existencia de hermanos mayores** con OR 2.02(1.35-3.02).
- la asistencia precoz a **guardería** OR 1.55(1.01-2.39).
- haber presentado **eczema atópico** en el primer año. OR 2.53(1.29-4.97).
- tener un **padre fumador** al año de vida. OR 1.66(1.07-2.57).

- la **lactancia materna exclusiva** durante 3 o más meses fue un factor protector.
OR 0.64 (0.43-0.96).

Tabla 38. Factores de riesgo perinatales para el fenotipo de sibilancias precoces transitorias.

	Precoces transitorias n= 169	No sibilancias n= 234	p-valor	OR	IC 95%
Sexo masculino	48.5%	47.9%	0.89	1.03	0.69-1.53
ANTECEDENTES					
Asma materna	5.3%	6%	0.78	1.03	0.69-1.53
Rinitis materna	13%	15.4%	0.50	0.82	0.46-1.46
Eczema materno	10.7%	4.3%	0.013	2.67	1.20-5.94
Asma paterna	4.7%	3.4%	0.50	1.40	0.52-3.82
Rinitis paterna	17.2%	13.2%	0.28	1.36	0.78-2.35
Eczema paterno	5.9%	3.4%	0.23	1.78	0.69-4.60
GESTACIONALES					
Prematuridad	8.3%	6.4%	0.47	1.32	0.62-2.81
Cesárea	43.2%	31.6%	0.017	1.64	1.09-2.48
Problemas placenta	6.5%	3%	0.09	2.26	0.86-5.95
RP Membranas	5.3%	4.3%	0.62	1.26	0.50-3.17
Infecciones	21.3%	20.5%	0.85	1.05	0.65-1.71
Paracetamol > 1v / mes	13%	12.4%	0.85	1.06	0.59-1.92
Tabaco en gestación	10.7%	13.7%	0.36	0.75	0.41-1.39
Mascotas gestación	18.9%	17.1%	0.63	1.13	0.68-1.89
POSTNATALES					
Presencia hermanos	58%	40.6%	0.001	2.02	1.35-3.02
Asistencia guardería	34.3%	25.2%	0.047	1.55	1.01-2.39
Neumonía	8.3%	0%	<0.001	2.51	2.22-2.84
Eczema atópico	14.8%	6.4%	0.005	2.53	1.29-4.97
Madre fumadora	18.3%	18.5%	0.98	0.99	0.59-1.65
Padre fumador	34.5%	24.1%	0.023	1.66	1.07-2.57
Mascotas	18.9%	19.7%	0.86	0.95	0.58-1.58
Moho / humedad	7.7%	6%	0.51	1.30	0.60-2.85
LME ≥ 3 meses	55.6%	66.2%	0.030	0.64	0.43-0.96

RP Membranas: rotura prematura de membranas. PRN: peso al nacimiento. LME: lactancia materna exclusiva. (*): se utilizó test de Fischer

5.2 FACTORES DE RIESGO DE SIBILANCIAS PRECOCES PERSISTENTES.

Se analizó la asociación de los factores de riesgo perinatales y del primer año de vida con el hecho de presentar sibilancias de inicio precoz y que persistieron más allá de los primeros 3 años de vida, fenotipo de sibilancias precoces persistentes. En nuestro estudio cumplieron esta condición 100 niños (18.8% del total). Se utilizó como grupo control los niños que no presentaron sibilancias en ninguna ocasión.

La tabla 39 muestra las asociaciones estudiadas entre los factores de riesgo perinatales y el fenotipo de sibilancias precoces persistentes.

Las sibilancias precoces persistentes fueron más frecuentes **en varones**, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los factores de riesgo con significación estadística fueron (Tabla 39):

- **patologías gestacionales:** los problemas de placenta fue factor de riesgo con OR 3.60, la rotura prematura de membranas con OR 2.49. La prematuridad fue factor de riesgo con OR 3.20 al igual que el nacimiento por cesárea con OR 1.63.
- **paracetamol en embarazo:** la ingesta frecuente de paracetamol fue factor de riesgo con OR 1.99(1.08-3.68).
- el **eczema atópico** en el primer año. OR 3.88(1.91-7.90).
- **padecer una neumonía** en el primer año de vida. OR 3.60(3.02-4.29).
- **la exposición al humo de tabaco**, tanto si fuma el padre (OR 1.99) o la madre (1.89) al año de vida.
- la **lactancia materna exclusiva tres o más meses** fue factor protector para este fenotipo de sibilancias también, con una OR 0.60(0.37-0.97).

Tabla 39. Factores de riesgo perinatales del fenotipo de sibilancias precoces persistentes.

	Precoces persistentes n= 169	No sibilancias n= 234	p-valor	OR	IC 95%
Sexo masculino	55%	47.9%	0.23	1.33	0.83-2.33
ANTECEDENTES					
Asma materna	7%	6%	0.73	1.18	0.46-3.03
Rinitis materna	20%	15.4%	0.30	1.36	0.75-2.52
Eczema materno	8%	4.3%	0.17	1.95	0.75-5.10
Asma paterna	3%	3.4%	0.10*	0.87	0.23-3.36
Rinitis paterna	20%	13.2%	0.12	1.64	0.89-3.04
Eczema paterno	7.1%	3.4%	0.15*	2.15	0.76-6.01
GESTACIONALES					
Prematuridad	18%	6.4%	0.001	3.20	1.54-6.65
Cesárea	43%	31.6%	0.046	1.63	1.01-2.64
Problemas placenta	10%	3%	0.008	3.60	1.33-9.76
RP Membranas	10%	4.3%	0.043	2.49	1.002-6.18
Infecciones	24%	20.5%	0.48	1.22	0.70-2.14
Paracetamol > 1v/mes	22%	12.4%	0.025	1.99	1.08-3.68
Tabaco en gestación	19%	13.7%	0.21	1.48	0.79-2.76
Mascotas gestación	22%	17.1%	0.28	1.37	0.76-2.45
POSTNATALES					
Presencia hermanos	53%	40.6%	0.04	1.65	1.03-2.64
Asistencia guardería	26%	25.2%	0.88	1.04	0.61-1.78
Neumonía	10%	0%	<0.001	3.60	3.02-4.29
Eczema atópico	21%	6.4%	<0.001	3.88	1.91-7.90
Madre fumadora	30%	18.5%	0.020	1.89	1.10-3.25
Padre fumador	38.8%	24.1%	0.007	1.99	1.20-3.30
Mascotas	26%	19.7%	0.19	1.44	0.83-2.49
Moho / humedad	7%	6%	0.73	1.18	0.46-3.01
LME ≥ 3 meses	54%	66.2%	0.034	0.60	0.37-0.97

RP Membranas: rotura prematura de membranas. PRN: peso al nacimiento. LME: lactancia materna exclusiva. (*): se utilizó test de Fischer

5.3 FACTORES DE RIESGO DE SIBILANCIAS DE INICIO TARDÍO.

Tan solo 28 niños del total de la población estudiada presentaron su primer episodio de sibilancias después de cumplir los 3 años. Se realizó para este grupo también el estudio de asociación con los factores de riesgo gestacionales y del primer año de vida (Tabla 40). El pequeño tamaño muestral obliga a interpretar los hallazgos con cautela.

Tabla 40. Factores de riesgo perinatales para el fenotipo de sibilancias de inicio tardío.

	Inicio tardío n= 28	No sibilancias n= 234	p-valor	OR	IC 95%
Sexo masculino	71.4%	47.9%	0.018	2.72	1.15-6.43
ANTECEDENTES					
Asma materna	14.3%	6%	0.10	2.62	0.80-8.59
Rinitis materna	32.1%	15.4%	0.026	2.61	1.09-6.21
Eczema materno	14.3%	4.3%	0.049	3.73	1.09-12.82
Asma paterna	3.6%	3.4%	1.00*	1.05	0.13-8.69
Rinitis paterna	14.3%	13.2%	0.77*	1.09	0.36-3.63
Eczema paterno	3.6%	3.4%	1.00*	1.05	0.13-8.69
GESTACIONALES					
Prematuridad	7.1%	6.4%	0.88	1.12	0.24-5.19
Cesárea	39.3%	31.6%	0.41	1.40	0.62-3.14
Problemas placenta	3.6%	3%	0.60*	1.20	0.14-10.14
Rotura PM	7.1%	4.3%	0.49	1.72	0.36-8.30
Infecciones	7.1%	20.5%	0.09	0.30	0.07-1.30
Paracetamol > 1v/mes	14.3%	12.4%	0.76*	1.18	0.38-3.64
Tabaco en gestación	10.7%	13.7%	1.00*	0.76	0.22-2.66
Mascotas gestación	10.7%	17.1%	0.29	0.58	0.17-2.02
POSTNATALES					
Presencia hermanos	42.9%	40.6%	0.82	1.10	0.50-2.42
Asistencia guardería	32.1%	25.2%	0.43	1.38	0.59-3.24
Neumonía	0%	0%			
Eczema atópico	3.6%	6.4%	0.55	0.54	0.07-4.26
Madre fumadora	17.9%	18.5%	0.94	0.96	0.35-2.67
Padre fumador	33.3%	24.1%	0.29	1.57	0.67-3.70
Mascotas	7.1%	19.7%	0.11	0.31	0.07-1.37
Moho / humedad	10.7%	6%	0.41*	1.88	0.51-6.98
LME ≥ 3 meses	50%	66.2%	0.09	0.51	0.23-1.12

RP Membranas: rotura prematura de membranas. PRN: peso al nacimiento. LME: lactancia materna exclusiva. (*): se utilizó test de Fischer.

Fueron factores de riesgo perinatales, aumentando el riesgo de presentar sibilancias de inicio tardío, los siguientes (tabla 40):

- el **sexo masculino**. OR 2.72(1.15-6.43).
- los **antecedentes maternos de patología alérgica**, con una OR 2.61(1.09-6.21) para rinitis y OR 3.73(1.09-12.82) para eczema. Las madres de los niños con sibilancias de inicio tardío presentaron asma en mayor porcentaje que las madres de niños sanos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

5.4 COMPARATIVA ENTRE FENOTIPOS DE SIBILANCIAS.

Las tablas 41 y 42 muestran simultáneamente los tres análisis de regresión logística de cada fenotipo respecto al grupo control de no sibilantes, para poder comparar de manera visual la influencia de los diferentes factores de riesgo perinatales sobre cada fenotipo de sibilancias. Al realizar la comparación entre fenotipos destacaron diversos aspectos que se resumen a continuación:

- el **sexo masculino**, aunque fue más frecuente en todos los fenotipos de sibilancias, solo alcanzaron significación estadística para las sibilancias tardías.
- **presentar eczema atópico en el primer año** de vida se asoció tanto con sibilancias transitorias como, y en mayor medida, presentar sibilancias precoces persistentes.
- los factores relacionados con las **infecciones respiratorias tempranas** (el catarro y neumonía en el primer año, la presencia de hermanos mayores) se asociaron sobre todo con sibilancias precoces, principalmente transitorias, y en menor grado precoces persistentes. No se asociaron con las sibilancias de inicio tardío. En la misma línea, el haber asistido a guardería en el primer año de vida se relacionó con las sibilancias precoces transitorias.
- por otra parte, **los problemas gestacionales** como la patología placentaria, que la madre haya tenido que consumir frecuentemente paracetamol en el embarazo, la prematuridad, la rotura prematura de membranas y el nacimiento por cesárea aumentaron el riesgo del niño de presentar sibilancias precoces persistentes, (en el caso del nacimiento por cesárea también transitorias) mientras que no parecen jugar ningún papel para las sibilancias tardías.

Tabla 41. Asociación univariante de sexo, historia familiar y factores gestacionales con los fenotipos de sibilancias.

	No sibilantes (n = 234, 44.1%)	Precoces transitorias (n=169, 31.8%)	Precoces persistentes (n=100, 18.8%)	De inicio tardío (n=28, 5.3%)
Sexo masculino				
Frecuencia	47.9%	48.5%	55%	71.4%
OR (IC 95%)		1.03 (0.69-1.53)	1.33 (0.83-2.33)	2.72 (1.15-6.43)
Asma materna				
Frecuencia	6%	5.3%	7%	14.3%
OR (IC 95%)		0.88(0.37-2.01)	1.18 (0.46-3.03)	2.62 (0.80-8.59)
Rinitis materna				
Frecuencia	15.4%	13%	20%	32.1%
OR (IC 95%)		0.82 (0.46-1.46)	1.36 (0.75-2.52)	2.61 (1.09-6.21)
Eczema materno				
Frecuencia	4.3%	10.7%	8%	14.3%
OR (IC 95%)		2.67 (1.20-5.94)	1.95 (0.75-5.10)	3.73 (1.09-12.82)
Asma paterna				
Frecuencia	3.4%	4.7%	3%	3.6%
OR (IC 95%)		1.40 (0.52-3.82)	0.87 (0.23-3.36)	1.05 (0.13-8.69)
Rinitis paterna				
Frecuencia	13.2%	17.2%	20%	14.3%
OR (IC 95%)		1.36 (0.78-2.35)	1.64 (0.89-3.04)	1.09 (0.36-3.63)
Eczema paterno				
Frecuencia	3.4%	5.9%	7.1%	3.6%
OR (IC 95%)		1.78 (0.69-4.60)	2.15 (0.76-6.01)	1.05 (0.13-8.69)
Prematuridad				
Frecuencia	6.4%	8.3%	18%	7.1%
OR (IC 95%)		1.32 (0.62-2.81)	3.20 (1.54-6.65)	1.12 (0.24-5.19)
Cesárea				
Frecuencia	31.6%	43.2%	43%	39.3%
OR (IC 95%)		1.64 (1.09-2.48)	1.63 (1.01-2.64)	1.40 (0.62-3.14)
Problemas placenta				
Frecuencia	3%	6.5%	10%	3.6%
OR (IC 95%)		2.26 (0.86-5.95)	3.60 (1.33-9.76)	1.20 (0.14-10.14)
Rotura PM.				
Frecuencia	4.3%	5.3%	10%	7.1%
OR (IC 95%)		1.26 (0.50-3.17)	2.49 (1.002-6.18)	1.72 (0.36-8.30)
Infecciones				
Frecuencia	20.5%	21.3%	24%	7.1%
OR (IC 95%)		1.05 (0.65-1.71)	1.22 (0.70-2.14)	0.30 (0.07-1.30)
Paracetamol>1v/mes				
Frecuencia	12.4%	13%	22%	14.3%
OR (IC 95%)		1.06 (0.59-1.92)	1.99 (1.08-3.68)	1.18 (0.38-3.64)
Tabaco en gestación				
Frecuencia	13.7%	10.7%	19%	10.7%
OR (IC 95%)		0.75 (0.41-1.39)	1.48 (0.79-2.76)	0.76 (0.22-2.66)
Mascotas gestación				
Frecuencia	17.1%	18.9%	22%	10.7%
OR (IC 95%)		1.13 (0.68-1.89)	1.37 (0.76-2.45)	0.58 (0.17-2.02)

Rotura PM.: Rotura Prematura de Membranas. Paracetamol > 1 v/mes: toma de paracetamol más de una vez al mes.

Tabla 42. Asociación univariante de factores postnatales con los fenotipos de sibilancias.

	No sibilantes (n = 234)	Precoces transitorios (n=169)	Precoces persistentes (n=100)	De inicio tardío (n=28)
Presencia hermanos Frecuencia OR (IC 95%)	40.6%	58% 2.02 (1.35-3.02)	53% 1.65 (1.03-2.64)	42.9% 1.10 (0.50-2.42)
Asistencia guardería Frecuencia OR (IC 95%)	25.3%	34.3% 1.55 (1.01-2.39)	26% 1.04 (0.61-1.78)	32.1% 1.40 (0.60-3.28)
Neumonía Frecuencia OR (IC 95%)	0%	8.3% 2.51 (2.22-2.84)	10% 3.60 (3.02-4.29)	0%
Eczema atópico Frecuencia OR (IC 95%)	6.4%	14.8% 2.53 (1.29-4.97)	21% 3.88 (1.91-7.90)	3.6% 0.54 (0.07-4.26)
Madre fumadora Frecuencia OR (IC 95%)	18.5%	18.3% 0.99 (0.59-1.65)	30% 1.89 (1.10-3.25)	17.9% 0.96 (0.35-2.67)
Padre fumador Frecuencia OR (IC 95%)	24.1%	34.5% 1.66 (1.07-2.57)	38.8% 1.99 (1.20-3.30)	33.3% 1.57 (0.67-3.70)
Mascotas Frecuencia OR (IC 95%)	19.7%	18.9% 0.95 (0.58-1.58)	26% 1.44 (0.83-2.49)	7.1% 0.31 (0.07-1.37)
Moho/humedad Frecuencia OR (IC 95%)	6%	7.7% 1.30 (0.60-2.85)	7% 1.18 (0.46-3.01)	10.7% 1.88 (0.51-6.98)
LME ≥ 3 meses Frecuencia OR (IC 95%)	66.2%	55.6% 0.64 (0.43-0.96)	54% 0.60 (0.37-0.97)	50% 0.51 (0.23-1.12)

LME ≥ 3 meses: lactancia materna exclusiva durante 3 o más meses.

5.5 ANALISIS MULTIVARIANTE MULTINOMIAL DE LOS FACTORES DE RIESGO PERINATALES.

Se realizó un análisis de regresión logística multinomial tomando como variable dependiente “fenotipos” e independiente los factores perinatales que resultaron significativos al menos al 10% (P-valor 0.10 o inferior) en el análisis univariante.

El ajuste del modelo de regresión logística multinomial siguió la metodología ya comentada en el apartado de métodos. La tabla 43 presenta las variables del modelo, con los aOR y los intervalos del 95% de confianza.

Tabla 43. Variables perinatales en el modelo de regresión logística multinomial.

	Precoces transitorios	Precoces persistentes	De inicio tardío
Sexo masculino aOR (IC 95%)	1.0 (0.64-1.48)	1.2 (0.72-2.11)	3.3 (1.31-8.48)
Eczema materno aOR (IC 95%)	2.9 (1.28-6.7)	1.4 (0.48-4.12)	2.7 (0.69-10.48)
Rinitis materna aOR (IC 95%)	0.6 (0.32-0.98)	0.9 (0.48-1.65)	3.3 (1.33-8.36)
Prematuridad aOR (IC 95%)	1.1 (0.49-2.46)	2.9 (1.22-7.03)	0.4 (0.05-3.75)
Cesárea aOR (IC 95%)	1.5 (1.09-2.61)	1.2 (0.78-2.21)	1.9 (0.77-4.63)
Problemas placenta aOR (IC 95%)	2.7 (1.0-7.36)	4.7 (1.48-10.91)	1.4 (0.15-13.02)
Paracetamol >1v/mes aOR (IC 95%)	1.2 (0.63-2.12)	2.2 (1.14-4.12)	1.1 (0.34-3.59)
Presencia hermanos aOR (IC 95%)	1.9 (1.28-2.97)	1.4 (0.89-2.43)	0.9 (0.42-2.20)
Asistencia guardería aOR (IC 95%)	1.6 (1.02-2.56)	1.2 (0.68-2.12)	1.4 (0.62-3.54)
Eczema atópico aOR (IC 95%)	2.4 (1.21-4.92)	3.7 (1.67-8.06)	0.5 (0.07-4.38)
Padre fumador aOR (IC 95%)	1.7 (1.06-2.64)	1.8 (1.01-3.21)	1.3 (0.52-3.83)

Para el fenotipo de sibilancias precoces transitorias el análisis multinomial confirmó como factores de riesgo independientes tener hermanos mayores y la asistencia precoz a guardería, así como haber nacido por cesárea, presentar eczema en el primer año, tener una madre con eczema y tener un padre fumador.

Para el fenotipo de sibilancias precoces persistentes, la regresión multinomial confirmó como factores de riesgo independientes los problemas placentarios, la prematuridad, la ingesta frecuente de paracetamol en el embarazo, presentar eczema atópico, y tener un padre fumador.

Para el fenotipo de sibilancias de inicio tardío, en el análisis multinomial los factores de riesgo fueron el sexo masculino y la rinitis alérgica materna.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

1. PREVALENCIA DE SIBILANCIAS Y ASMA. DIFERENCIAS ENTRE SEXOS

Uno de los principales problemas para planificar estrategias contra la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, es que no existen muchos datos precisos de prevalencia de asma en niños, mucho menos estratificado por edades. Entre otras causas, por el problema que supone realizar el diagnóstico de asma en la infancia (a menor edad mayor problema), diferenciar el diagnóstico de asma de otros procesos con síntomas similares y distinguir, ante un niño con sibilancias, ante cuál de los diferentes fenotipos de sibilancias infantiles, tan inespecíficas, nos encontramos(161). Los estudios basados en diagnóstico médico se han demostrado poco útiles, dado el variopinto grupo de diagnósticos que se le aplican a los niños con sibilancias: broncoespasmo, bronquitis, bronquitis asmática, bronquitis disneizante... y los grandes estudios internacionales realizados se basan en estudios epidemiológicos.

Pero intentar dimensionar la prevalencia del asma infantil es fundamental a la hora de caracterizar la enfermedad asmática en el niño, y adoptar estrategias para la prevención primaria si fuera posible, y si no, al menos, para el buen manejo terapéutico, evitando las reagudizaciones y mejorando la calidad de vida del niño con asma. No todo lo que pita es asma, pero, una vez descartadas patologías crónicas tipo fibrosis quística, síndrome de cilios inmóviles... los niños con sibilancias de repetición deben ser estudiados y tratados como asmáticos(11).

Consideramos importante conocer cuál es la dimensión real de los síntomas asmáticos y alérgicos en nuestra población de Salamanca, ya que revisiones del asma a nivel mundial, como la recientemente publicada por Serebrisky en el año 2019(162), alertan de que las variaciones de prevalencia entre diferentes regiones varían con unos rangos de hasta 13 veces, y que además existe un aumento de ingresos por asma a nivel mundial que puede implicar un aumento de la severidad y del mal control de la enfermedad. Por lo tanto, es arriesgado interpretar que en nuestra población tenemos la misma

afectación que en otras, máxime cuando no existen estudios clínicos sobre prevalencia de asma y alergias en los niños ya no de Salamanca, sino de Castilla y León. Los últimos datos son cifras de adolescentes de 13-14 años que participaron en el estudio ISAAC III hace ya casi 20 años (Valladolid no aportó datos de niños de 6-7 años en esa edición)(120).

Sibilancias en los últimos 12 meses.

Nuestro estudio sigue la metodología ISAAC, con una recogida de datos basado en un cuestionario de síntomas, administrado por un pediatra, mientras que en el ISAAC es autorellenado por el padre (en el caso de los niños) o el propio paciente en el caso de ser adolescente.

El objetivo principal de nuestro trabajo es determinar la población infantil que ha presentado sibilancias en los últimos 12 meses, al igual que en la metodología del ISAAC y del EISL. Este parámetro se correlaciona bien con la prevalencia de asma actual según estudios de validación(163), y numerosos artículos a partir del ISAAC usan este parámetro, lo que facilita la comparación de datos entre diferentes poblaciones.

En el estudio realizado, un 9.4% de los niños de Salamanca de 10 años han presentado sibilancias en el año previo, lo que según la metodología ISAAC se interpreta como prevalencia actual de asma. Los niños de nuestra cohorte, en el momento de la encuesta tienen 9 o 10 años, dependiendo de su fecha de cumpleaños y el momento del contacto telefónico. El estudio ISAAC se ha realizado con niños de 6-7 años y adolescentes de 13-14 años, por lo que nuestro trabajo aporta datos sobre la una franja de edad intermedia entre ellos, siendo todavía niños prepuberales. Existen pocos estudios de prevalencia en población preadolescente, lejos ya de los primeros años de vida, en que las sibilancias se pueden relacionar con las infecciones respiratorias de repetición propias de los primeros años.

El estudio ISAAC en su fase III para los niños españoles, realizado en el año 2002 arroja una prevalencia de asma actual a los 6-7 años del 9.9% (entre el 7.1 y el 12.9%), y a los 13-14 años del 10.6% (entre el 7.1 y el 15.3%)(125). Estas cifras sitúan a España en el nivel de bajo a intermedio en comparación con el resto de países del mundo, según los resultados del estudio ISAAC a nivel mundial(3). La prevalencia de asma de 9.4% en los niños salmantinos es acorde con estas cifras.

Una de las principales conclusiones del estudio ISAAC, tanto en su fase I como III, son las grandes diferencias geográficas entre las prevalencias de asma infantil, no solo entre países sino incluso entre áreas diferentes del mismo país. Dentro de España, parecen particularmente acusadas las diferencias entre zonas de interior y costeras. En fase III mostraron prevalencias inferiores la zona de Castellón (8.3% para los niños de 6-7 años y 7.1% para los adolescentes) y Pamplona (7.1% para 6-7 años y 8% para 13-14 años y las mayores en zonas del litoral cantábrico, en Asturias (12.9% para los 6-7 años y 15.2% para los 13-14 años) y La Coruña (12.9% para los 6-7 años y 15.2% para los 13-14 años). Las diferencias entre zonas españolas encontradas en el ISAAC III son muy acusadas: oscilan entre el 7.1% y el 12.9% en el grupo de los niños de 6-7 años y entre el 7.1% y el 15.3% para los de 13-14 años.

Teniendo en cuenta esas diferencias tan acusadas entre zonas geográficas españolas, nuestro estudio aporta información de una zona geográfica española no estudiada previamente. No existen datos de prevalencia de asma en escolares españoles en una zona cercana a la nuestra, de interior, salvo en Madrid, que no es comparable en absoluto a Salamanca en su nivel de contaminación e industria, en su nivel de población inmigrante, ni en el modo de vida de sus habitantes. Madrid reportó hace ya casi 20 años, en el año 2002, en el contexto del ISAAC III una prevalencia de asma actual para los niños de 6-7 años de 9.4%, prácticamente igual a la nuestra, y para los adolescentes 10.1%(120).

Una provincia cercana a la nuestra es Valladolid, que sí participó en el estudio ISAAC. Sin embargo, no aportó datos de niños de 6-7 años en ninguna de las fases. En el ISAAC fase III, realizado entre 2001 y 2002, Valladolid solo recogió datos de adolescentes, y reportó una prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses del 8.2%.

En el año 2011, siguiendo la metodología ISAAC, se realizó un estudio descriptivo transversal sobre 10.371 niños gallegos. La prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses fue del 13.6% en niños de 6-7 años y 12.2% en adolescentes, superiores a la que encontramos en Salamanca(164). Los autores concluyen que las prevalencias de síntomas asmáticos en las diferentes áreas gallegas son muy superiores a las de otras ciudades españolas, y que es mayor en áreas costeras que en el interior. Ellos lo interpretan como una confirmación de que deben existir factores ambientales que justifiquen esas diferencias, en población genéticamente similar.

En el reciente estudio RESPIR(165), longitudinal prospectivo sobre 636 niños de la Comunidad Valenciana, publicado a final de 2019, se realiza un seguimiento de los niños desde el nacimiento. A los 6 años de edad presentan una prevalencia de asma de 12.8%, bastante superior a la que encontramos en los niños de 10 años de Salamanca.

En 2014, se publican datos del estudio ISAAC III correspondientes a los niños del área metropolitana de Pamplona. Reportó una prevalencia de sibilancias recientes en los niños de 6-7 años de 7.4%, bastante inferiores a las de nuestro estudio y al de otros estudios españoles e internacionales(166). Estos niños eran todos del área metropolitana de una capital de provincia, y fue completado con otro estudio publicado en 2017, este realizado sobre población rural de Navarra, que obtuvo datos de síntomas respiratorios de 449 niños de 6-7 años y reportó una prevalencia de sibilancias recientes ligeramente superior a la nuestra, un 10.2% para los varones y 11.8% para las niñas(167).

La siguiente grafica muestra las prevalencias de sibilancias recientes de niños escolares de diferentes regiones españolas, incluido el nuestro. Figura 27.



Figura 27. Prevalencia de sibilancias actuales en escolares españoles según los diferentes estudios comentados en el texto.

Por otra parte, la Encuesta Nacional de Salud en su última edición publicada en 2018 ofrece como prevalencia de asma por diagnóstico médico para niños hasta 14 años de Castilla y León una prevalencia de 5.5%, y de 4.53% para España en su conjunto(168). Son valores muy inferiores a los de nuestro estudio y también a los del estudio ISAAC y los otros estudios epidemiológicos españoles revisados(120, 164, 167). La interpretación más

plausible, es que el diagnóstico médico grabado en las historias clínicas no estime convenientemente la prevalencia de asma infantil, quizás debido a la cantidad de equivalentes diagnósticos en la práctica médica (bronquitis, broncoespasmos...) y también a la reticencia de los médicos de etiquetar a un niño con una enfermedad crónica. A nuestro entender esto minusvalora la importancia del asma y pone frenos a que se tomen las medidas de salud pública necesarias para el mejor manejo y control del niño asmático(168).

Sibilancias en alguna ocasión.

En nuestro estudio al igual que en el ISAAC se recogieron las sibilancias históricas, es decir en algún momento de la vida. En la metodología ISAAC se propuso que fueran indicativas de la prevalencia acumulada de asma. Sin embargo, se demostró una pobre correlación. Los datos del ISAAC III para España son de un 30.2% de sibilancias en alguna ocasión para niños de 6-7 años.

Igualmente, el estudio ISAAC III en España, reporta una prevalencia de sibilancias en alguna ocasión rondando el 30% de la población, (máximo 37.2% correspondiente a A Coruña, y mínimo 28.9% de Castellón). Es sustancialmente menor que nuestro estudio y los ya mencionados correspondientes a otros países europeos. Una posible explicación podría ser tanto la inespecificidad de la pregunta: “en alguna ocasión” como un posible sesgo de memoria de los padres, que además puede darse en ambos sentidos, tanto olvidar antiguos episodios de sibilancias en niños que no padecen asma, como recordar como episodio de sibilancias cualquier proceso viral que no fue tal.

En el estudio de Salamanca puede sorprender a primera vista la prevalencia tan elevada de sibilancias en alguna ocasión. El 55.9% de los niños encuestados, según los padres, han presentados algún episodio de sibilancias a lo largo de su vida. Aunque nos parece que, dada la heterogeneidad de las sibilancias cuando son aislados o esporádicas, esta cifra puede no tener significado clínico, tiene más sentido si pensamos que nuestra cohorte a estudio, a los 12 meses de vida, ya había presentado sibilancias un 33.7% de los niños(118) Si nos remitimos a las cifras aportadas en su conjunto por el Estudio EISL en lactantes(119), realizado sobre múltiples centros a nivel internacional, a los 12 meses de vida ya habían presentado sibilancias el 34% de los niños(169). El Estudio Internacional de Sibilancias en el Lactante(169) corrobora que entre el 40-50% de los lactantes presentan

al menos un episodio de sibilancias durante su primer año. Las diferencias con el estudio ISAAC podrían deberse a que el estudio EISL se realiza casi 10 años después del ISAAC III y por tanto la prevalencia de sibilancias podría estar aumentando, que es una de las conclusiones del estudio ISAACIII respecto al aumento de los datos registrados respecto a la fase I.(3)

Otros estudios españoles muestran prevalencias de sibilancias ocasionales en niños incluso más elevadas que la nuestra; por ejemplo, el estudio RESPIR, incluyendo niños españoles de la Comunidad Valenciana más pequeños que los nuestros (6 años) informa de que un 63% de su población había presentado al menos un episodio de sibilancias en su vida(165). También sobre niños españoles, esta vez de Asturias, un estudio sobre 3.739 niños de 6 años, informa que a los 36 meses de vida ya habían presentado al menos un episodio de sibilancias el 45.6% de los niños estudiados(170).

A nivel internacional, un estudio publicado en 2005 sobre niños de 1 a 5 años con síntomas asmáticos(171), comunica una prevalencia de sibilancias en alguna ocasión en niños españoles del 50%, y en general más alta en los países del sur de Europa (Italia 45%, Francia 51%) que en los del norte de Europa (Dinamarca 23%, Alemania 36%, Reino Unido 29%).

A pesar de esto, llama la atención que otros estudios españoles con una población similar a la nuestra, encuentran prevalencia de sibilancias alguna vez bastante inferiores, como el publicado sobre niños de 6-7 años de zonas rurales de Navarra(167) , que habían presentado sibilancias alguna vez un 16.8%, muy inferior al nuestro; cabe destacar que este estudio se realizó exclusivamente sobre niños de zonas rurales, mientras que en el nuestro se incluye población tanto urbana como rural. Pero el estudio realizado en Pamplona capital publicado en 2014, aunque muestra prevalencias de sibilancias recientes algo superiores a la nuestra (10.2%), reporta sibilancias en alguna ocasión tan solo en un 22.7% de los niños encuestados(166), que siguen siendo muy inferiores a la nuestra y de otros estudios. Un factor que podría contribuir a explicarlo sería que son niños 4 años más pequeños que los de nuestro estudio, luego ese porcentaje va a aumentar algo al igualarse la edad de su muestra con la nuestra. Sin embargo, parecen diferencias demasiado grandes.

En todo caso, aunque las elevados porcentajes de niños que han padecido sibilancias ocasionales no se correlacionen bien con la prevalencia acumulada de asma, sí son un

indicador de la elevada frecuencia de la enfermedad respiratoria con sibilancias en la infancia, sobre todo en los primeros años de vida(93).

Diferencias entre sexos en asma y sibilancias.

La literatura pone de manifiesto que las sibilancias y el proceso asmático en general presenta un dimorfismo sexual claro que va variando a lo largo de las diferentes etapas de la vida. En la infancia las sibilancias y la prevalencia de asma es mayor en niños que en niñas, tanto en estudios epidemiológicos extensos como el ISAAC, como en los que miden otros parámetros como hospitalización.

Por sexos, la prevalencia de asma en nuestro estudio es mayor en el sexo masculino, con un 11.2% de prevalencia para varones y 7.6% para mujeres, si bien probablemente por nuestro tamaño muestral, la diferencia no alcanza la significación estadística. Estos datos concuerdan con todos los estudios publicados, incluidos los datos de la última Encuesta Nacional de Salud publicada en 2018, que proporciona unas cifras para los menores de 14 años españoles de prevalencia de asma actual de 7.36% para los niños y 3.34% para las niñas, y para nuestra Comunidad Autónoma de Castilla y León, 5.35% para los varones y 3.66% para las niñas(168).

En nuestro estudio, como se muestra en la tabla 50, se encuentra esa mayor afectación del sexo masculino en todos los grupos de edad estudiados; tanto para sibilancias en general y para sibilancias recurrentes en el primer año de vida, como en el grupo de sibilancias precoces persistentes, y en el grupo de sibilancias de inicio tardío, siendo en este último significativa a nivel estadístico la predominancia del sexo masculino.

Tabla 50. Diferencias entre sexos en sibilancias y asma en niños de Salamanca.

Sibilancias	Prevalencia muestra	Prevalencia varones	Prevalencia niñas
En el primer año	33.7%	34.6%	32.8%
SR en primer año	12.2%	14.5%	9.9%
Sibilancias a los 9-10 años	9.4%	11.2%	7.6%
Sibilancias alguna vez	55.9%	58.4%	53.4%
Sibilancias precoces persistentes	18.8%	20.4%	17.1%
Sibilancias tardías	5.3%	7.4%	3%

SR: sibilancias recurrentes.

En los resultados globales del estudio ISAAC III, publicados en 2013, encontramos una prevalencia de asma actual a los 6-7 años mayor para los varones (12.7% varones, 10.3% niñas), mientras que en el grupo de los adolescentes se invierte la relación (13.6% varones, 14.6% niñas)(3). Igualmente sucede en los datos españoles, en que el sexo masculino se asoció con mayor riesgo de sibilancias en los últimos 12 meses en los niños de 6 años pero no en los adolescentes(120).

Se pone de manifiesto que el asma y otras enfermedades alérgicas presentan un dimorfismo sexual que va cambiando a lo largo de las etapas de la vida, influenciado seguramente por las hormonas sexuales entre otros factores(70). Desde el nacimiento a la pubertad las sibilancias parecen más frecuentes en varones, como muestra la figura 28, invirtiéndose la tendencia a partir de ese momento. Se han postulado varias teorías para explicar esta situación si bien no se disponen de datos para corroborar ninguna por completo. Una de esas teorías sería que los varones nacen con menor tamaño de las vías respiratorias y por tanto más susceptibles a presentar sibilancias y otras patologías pulmonares en la primera infancia(172).

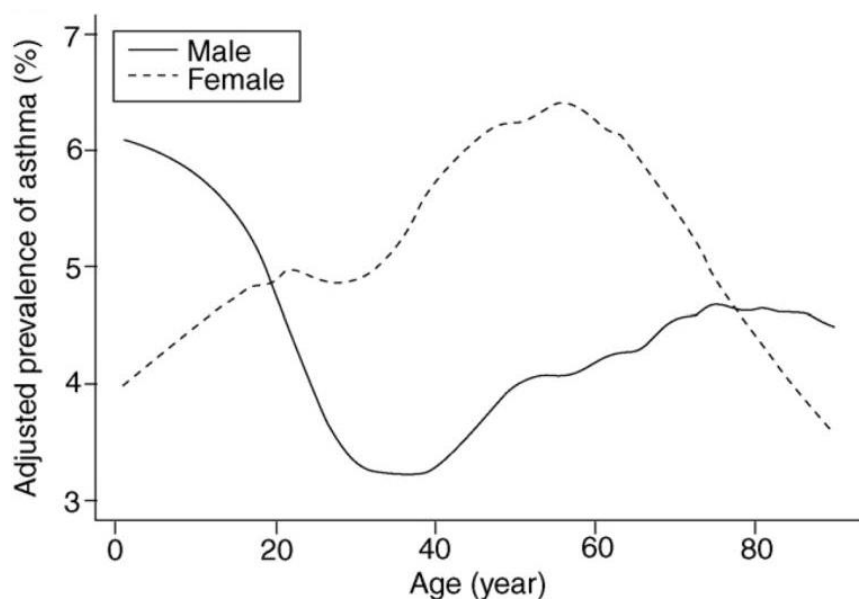


Figura 28: Cambios en la prevalencia del asma con la edad y el sexo. Tomado de: Trends Endocrinol Metab. 2007(171).

Por otra parte, la atopia, que constituye el factor más determinante para presentar asma y otras enfermedades alérgicas, parece más frecuente en niños que en niñas cuando se mide mediante pruebas cutáneas de reactividad a alérgenos(173).

En la cohorte PIAMA, donde se sigue mediante cuestionario a más de 4000 niños desde la época prenatal hasta los 8 años, se encuentra que a los 8 años de edad tanto las sibilancias como la atopia (definida como IgE específica aumentada para al menos un alérgenos inhalado) son más prevalentes en niños que en niñas(174).

Al igual que muestra el estudio ISAAC, según aumenta la edad y los niños atraviesan la pubertad, las prevalencias de asma y enfermedades alérgicas en niños y niñas se van invirtiendo. El Childhood Asthma Management Program (CAMP) es un estudio longitudinal que realiza el seguimiento de una cohorte de niños de los 4 a los 18 años, y relaciona los síntomas de asma con los estadios puberales de Tanner. En Tanner 1, los niños presentan mayores prevalencias de asma, pero según avanza la pubertad, los síntomas de asma van aumentando en las niñas y declinando en los varones(175).

La razón más aceptada es la influencia de las hormonas sexuales femeninas, que se pone de manifiesto a partir de su aumento en la pubertad.

Pero además de la mayor proporción de varones afectados por sibilancias, nuestro trabajo encuentra que los niños varones pueden tener sibilancias más graves. Estudiando los niños que han precisado ingreso por sibilancias a lo largo de su vida y los que han precisado ciclos de corticoides orales (utilizados según las guías clínicas españolas e internacionales para el manejo de reagudizaciones de gravedad a partir de moderada(11, 176), los varones salmantinos han precisado ingreso hospitalario en más ocasiones que las niñas, y asimismo han precisado más ciclos de corticoides orales a lo largo de su vida. También, aunque los números son pequeños y no permiten sacar conclusiones estadísticas, es mayor la proporción de varones de la muestra que han utilizado corticoides inhalados en su vida. Lo mismo sucede cuando estudiamos el control de los síntomas en el año previo: los asmáticos que han precisado ingreso hospitalario el año previo son en todas las ocasiones varones, y han precisado la administración de corticoide oral cuatro veces más niños que niñas, aunque la muestra es pequeña y no permite sacar conclusiones.

Encuentran resultados similares a los nuestros Schatz y cols., en un trabajo retrospectivo sobre 60.694 personas de 2 a 64 años; describen que en los niños entre los 2 y los 13 años las hospitalizaciones por asma y la gravedad de los síntomas asmáticos son mayores en varones. De los 13 años en adelante sin embargo estos dos parámetros son mayores en el sexo femenino(177).

2. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS SIBILANCIAS. FENOTIPOS

La literatura coincide en que el inicio de sibilancias en el paciente asmático se produce mayoritariamente en los primeros años de vida. Una reciente revisión internacional de datos de salud global incluyendo sujetos de todas las edades (Global Health Data Exchange) sitúa la máxima incidencia de asma antes de los 5 años de edad(178).

En nuestro trabajo, el 70% de los niños asmáticos han tenido sibilancias en los primeros 36 meses de edad, y un 50% ya en el primer año. Además, el 90% de los niños que han presentado sibilancias en algún momento de su vida, han tenido su primer episodio en los primeros 3 años de edad, siendo anecdóticos los que lo presentan después de los 6 años.

La edad media de inicio de sibilancias en nuestra población de estudio fue de 16 meses, en relación seguramente con las infecciones respiratorias de repetición típicas del segundo año de vida. En cuanto a los pacientes asmáticos, llama la atención que la edad media de su primer episodio fue más tardío (28 meses). Una posible explicación es que las sibilancias precoces de los primeros años de vida está en relación en muchas ocasiones con infecciones respiratorias típicas de la primera infancia, y no son realmente un inicio del proceso asmático, mientras que las sibilancias de inicio tardío son con más probabilidad una manifestación de asma(179, 180). Esto lo corrobora el hecho de que el riesgo asociado a presentar asma a los 10 años en nuestra población es mucho mayor para el grupo de sibilantes de inicio tardío (OR 10.9) que para los de inicio precoz (OR 3). Al estudiar el momento en que se produjo el primer episodio, si el lugar de la media, nos fijamos en la mediana, que no se ve afectada por valores extremos, la mediana del primer episodio de sibilancias en los asmáticos fue de 11 meses, mientras que en los no asmáticos es similar.

En el año 2013, Cano Garcinuño lleva a cabo un estudio de cohortes sobre 3739 niños asturianos seguidos desde el nacimiento hasta los 6 años. El 45.6% de los niños ha presentado al menos un episodio de sibilancias en sus primeros 36 meses. Presentan asma activo a los 6 años el 15.3% de los niños de la cohorte(170). Concluye que los niños asmáticos han tenido más episodios de sibilancias en los primeros tres años de vida. La edad mediana del primer episodio es de 8.8 meses para los no asmáticos y de 9.9 meses

para los asmáticos. Al igual que en nuestros resultados, es ligeramente superior en los no asmáticos. También reportan que los niños con asma no alérgico presentaron su primer episodio de sibilancias a una edad significativamente más precoz que los niños con asma alérgico. La impresión es de nuevo que las sibilancias tardías están más relacionadas con la atopía y la sensibilización alérgica, que va aumentando según aumenta la edad del niño, mientras que las sibilancias precoces tienen más probabilidad de desaparecer en el tiempo y deberse en mayor proporción a otros factores diferentes de la atopía, que ceden al crecer el niño (infecciones virales...).

El primer gran estudio longitudinal que propuso que un factor importante para predecir la evolución de las sibilancias hacia asma es que se inicien antes o después de los 3 años fue el estudio de la cohorte de Tucson, publicado en 1995(93). Siguen a 1246 recién nacidos de Tucson (Arizona) hasta los 6 años de edad, en que mantienen el seguimiento a 826 niños. Al igual que nosotros, ellos también presentan numerosas pérdidas de seguimiento. Dividen a su población de estudio en 4 grupos de niños. A los 6 años, el 51.5% de su población no ha presentado sibilancias nunca, el 19.9% las presentaban solo a los 3 años, pero no a los 6; el 15% ha presentado sibilancias tardías de inicio posterior a los 3 años y el 13.7% presenta sibilancias persistentes, de inicio antes de los 3 años y que persisten a los 6 años.

En Salamanca, captamos 1164 niños al año de vida, de los cuales tenemos datos de 531 a los 10 años (unas pérdidas muy superiores, que justificamos en parte porque han pasado 9 años desde el reclutamiento inicial, entendiendo que, a mayor paso del tiempo, mayores pérdidas). En nuestra cohorte, el 49.5% de los niños no ha presentado sibilancias nunca. Es una cifra algo inferior a la de la cohorte de Tucson, pero explicable porque son cuatro años más de seguimiento durante los cuales más niños han podido presentar sibilancias.

Para caracterizar la evolución de las sibilancias que han presentado a lo largo de su vida, consideramos el momento de ocurrencia de la primera y última sibilancia de cada niño. Cuando la primera sibilancia se produjo en el primer año de vida, disponemos del dato cercano recogido en ese momento en el cuestionario EISL, luego no hay lugar para sesgo de memoria de los padres. Sin embargo, cuando el inicio ha ocurrido después del primer año, al igual que el dato de cuando tuvo lugar el último episodio de sibilancias, reconocemos que debemos tomarlo como datos aproximados, ya que los padres los refieren

cuando los niños ya tienen 9 o 10 años de edad, luego el sesgo de memoria puede ser importante. Por otra parte, ese sesgo va a afectar sobre todo a los niños que presentaron sibilancias y dejaron de hacerlo en los primeros años, luego no va a influenciar apenas a los porcentajes de niños con mayor severidad y persistencia de síntomas.

El primer episodio de broncoespasmo en nuestros niños se produjo de media a los 15.8 meses de edad (influenciado por los valores de los sibilantes de inicio tardío), con una mediana de 8 meses. La edad media del último episodio de sibilancias se produjo a los 34.3 meses (mediana 24 meses).

Utilizando la metodología de la cohorte de Tucson(93), al igual que muchos estudios de fenotipos posteriores a ella, utilizamos el corte de los 36 meses y clasificamos a nuestra población según la evolución de las sibilancias en:

- **sibilancias precoces transitorias:** de inicio y desaparición antes de los 36 meses de edad. Son un tercio de los niños de nuestro estudio (31.8%), más de uno de cada dos niños que presenta sibilancias en la primera infancia va a dejar de presentarlas antes de cumplir los 3 años de edad.
- **sibilancias precoces persistentes:** el 18.8% de los niños presentan su primer episodio de sibilancias en los tres primeros años de vida y siguen presentando episodios posteriormente a ese momento.
- **sibilancias de inicio tardío:** un 5.3% de los niños estudiados presenta su primer episodio de sibilancias después de los tres años de vida. Son tan solo menos de un 10% de los niños que han presentado sibilancias alguna vez.

Si comparamos nuestros fenotipos con los de la cohorte de Tucson, nuestro fenotipo de sibilancias tardías es aún más pequeño que el suyo, lo que vuelve a apoyar la idea de que la mayoría de los niños con sibilancias tienen su primer episodio precozmente.

Caudri lleva a cabo un estudio prospectivo sobre 2.800 niños estudiando los diferentes fenotipos de sibilancias. El fenotipo más frecuente son las sibilancias precoces transitorias, con un 16.7% de la cohorte, mientras que un 3.5% de los niños pertenece al fenotipo de sibilancias persistentes y tan solo un 1.7% al fenotipo de inicio tardío. Sus datos no son totalmente comparables a los nuestros, ya que reconocen cuatro fenotipos de sibilancias: precoces transitorias, de inicio intermedio, persistentes y de inicio tardío(181).

Rusconi en un estudio retrospectivo sobre más de 16.000 niños de 6-7 años, considera los mismos criterios de Martínez para definir sus fenotipos, y determina que un 7.5% pertenecen al fenotipo de sibilancias precoces transitorias, 4.1% persistentes y 5.6% de inicio tardío. Llama la atención en este trabajo sobre todo el escaso número de niños con sibilancias precoces transitorias, pero quizás puede explicarse ya que al ser retrospectivo, muchos padres de niños sin sibilancias han olvidado que en los primeros meses de vida si las presentaron(182).

Nuestros resultados corroboran las interesantes hipótesis que plantearon Martínez y cols. y que han servido de líneas maestras para la investigación posterior de las sibilancias infantiles y su relación con el asma(93). Aseguraron que las sibilancias de inicio anterior a los 3 años de edad tienen un pronóstico muy favorable, ya que hasta un 60% de esos niños no presenta clínica a los 6 años. Nuestros resultados están en consonancia con esos datos; de los niños salmantinos que han presentado sibilancias antes de los 36 meses tan solo un 5% presentan asma a los 10 años, es más, tan solo el 50% continua con las sibilancias después de los 3 años. Martínez asimismo encuentra que los niños con sibilancias precoces presentan una función pulmonar disminuida y lo asocia a tener una madre fumadora, pero no a tener madre asmática. Ellos concluyen que los niños con sibilancias precoces tienen poco riesgo de asma y alergias a lo largo de su vida.

Muchos estudios y revisiones posteriores a las primeras publicaciones de la cohorte de Tucson apoyan la idea de que las sibilancias precoces en su mayoría se relacionan con procesos virales. Martínez ya lo propone así y afirma que la mayoría de los niños de su cohorte con sibilancias precoces presentaban infecciones virales por virus respiratorio sincitial y parainfluenza(93). Después de él, múltiples revisiones de la literatura y estudios han afirmado esta relación de las sibilancias recurrentes con los procesos virales de la primera infancia, que desaparecen con la edad y no se asocian a asma en la vida adulta. Piippo-Savolainen afirma que solo el 40% de los niños con sibilancias precoces las mantienen pasados los 3 años(161).

Sin embargo, los niños con sibilancias persistentes a los 6 años presentan con más probabilidad historia familiar de asma y atopía. Por tanto, nuestro trabajo está en consonancia de nuevo con estos resultados, ya que el mayor riesgo de progresión a asma lo encontramos en los niños con sibilancias de inicio tardío (OR 12, vs OR 2.5 para los sibilantes recurrentes en el primer año de vida).

Al estudiar particularmente a los niños que iniciaron sus sibilancias durante sus primeros 12 meses de vida, es significativa la relación de este inicio precoz con la presencia de asma a los 10 años. El riesgo de presentar asma a los 10 años se duplica, con un OR de 2.1 si el niño presenta sibilancias en sus primeros 12 meses de vida, y más aún (OR 2.5) si presenta sibilancias recurrentes. Existen varias teorías para justificar esto. Por una parte, esas primeras sibilancias pueden deberse a infecciones respiratorias, que producirían un daño a nivel de la vía aérea que predispondría a tener asma en el futuro. Por otra parte, puede entenderse que los niños con predisposición por su genética o epigenética a ser asmáticos, inician ya los primeros episodios de broncoespasmo desde el primer año de vida.

En el otro extremo, en nuestro estudio se pone de manifiesto como los pocos niños que presentan su primer episodio de sibilancias después de los 3 años de edad en un alto porcentaje presentan asma a los 10 años. Del grupo de niños que presentaron su primer episodio de sibilancias después de su tercer cumpleaños, un 44% presentan asma a los 10 años de edad (OR 12). Este grupo parece claramente relacionado con la cohorte de Tucson denominada sibilantes tardíos, que englobaría a niños atopia y alto riesgo de asma alérgico.

3. CARACTERIZACIÓN DEL ASMA EN NUESTRA POBLACIÓN

Nuestro estudio ha recabado información para conocer las características clínicas de las sibilancias y el asma en los niños de Salamanca, su gravedad, tratamientos, ingresos...

Tratamientos antiasmáticos.

Se obtienen datos del uso de medicación antiasmática en la población estudiada. Hay que reseñar que diferentes estudios utilizan esta variable como equivalente al diagnóstico médico de asma, sobre todo en lo relativo a la utilización de corticoides inhalados(183). En un estudio sobre niños daneses, los autores concluyen que la prescripción de fármacos antiasmáticos a niños de entre 6 y 14 años tiene una alta especificidad, aunque baja sensibilidad, para identificar niños con asma(184).

Existen muy pocos estudios sobre prescripción y uso de fármacos antiasmáticos en niños en nuestro país. Los niños de nuestra cohorte han utilizado broncodilatadores alguna vez en su vida en un porcentaje muy elevado, casi un 40%, lo que corrobora que ese porcentaje de un 56% de niños con sibilancias alguna vez realmente ha sido real y en numerosas ocasiones ha sido pautado un fármaco antiasmático, por un médico. También podemos hacer la lectura de que las sibilancias se tratan con broncodilatadores en nuestro medio con mucha frecuencia, incluso aunque se produzcan en un cuadro de bronquiolitis o infección viral, en las que las guías clínicas no lo aconsejan salvo excepciones(185, 186). Un 15% de los niños de la cohorte han sido tratados en algún momento de su vida con corticoides inhalados (13% durante temporadas), indicador según los protocolos españoles de manejo del niño asmático de que un médico ha considerado que el niño padece asma persistente(10). Un 11% de los niños de la cohorte ha recibido antileucotrienos, que según los protocolos vigentes puede utilizarse como alternativa a los corticoides inhalados, aunque con menor efectividad, y también asociado a los corticoides inhalados para evitar tener que aumentar la dosis de estos.

En el año 2015 se publicó un estudio sobre la prescripción de antiasmáticos en menores de 14 años desde Atención Primaria en Castilla y León, entre los años 2005 y 2010. Aunque la época de estudio apenas abarca a nuestra cohorte, es el único estudio disponible en nuestro medio cercano. Analiza los datos de prescripciones del registro de Farmacia del Sacyl y refleja los datos como DHD (Dosis diaria por mil habitantes por día). Los antiasmáticos más prescritos eran los broncodilatadores, pero en segundo lugar y por delante de los corticoides inhalados se prescriben antileucotrienos. Los mayores índices de prescripción estaban en los menores de 6 años, con un pico de consumo de broncodilatadores en los primeros 2 años y un consumo menor y más estable de los 6 a los 14 años. Este trabajo concluye que existe un gran sobreuso de fármacos antiasmáticos sobre todo en los niños pequeños y llama la atención sobre la alta prescripción de montelukast en Castilla y León. Los autores hipotetizan que puede ser por su uso para controlar otros procesos alérgicos no asmáticos (como rinitis o eczema), o por su uso combinado como terapia de mantenimiento con otros fármacos, o bien en la creencia de sus escasos efectos secundarios(187).

Causa sorpresa que un 18% de los niños de nuestra cohorte han recibido corticoides orales en algún momento de su vida. Los corticoides orales en nuestro medio deben ser administrados únicamente en caso de crisis moderadas a severas, o en leves que no

responden adecuadamente(10), luego nos sorprende que muchos más niños que la prevalencia de asmáticos hayan recibido en su vida corticoides orales. Quizás exista un sesgo de memoria, o quizás el corticoide oral había sido administrado en algunos de los niños para otras patologías diferentes del asma como por ejemplo una laringitis.

Al analizar el uso de fármacos en el grupo de pacientes que a los 10 años presentan asma, el 100% ha recibido broncodilatadores en su vida, lo que confirma que nuestro estudio no sobrevalora la prevalencia real de síntomas asmáticos. Los broncodilatadores, al igual que en nuestros resultados, son los fármacos antiasmáticos más utilizados en todo el mundo, lo que se refleja en numerosos estudios de prescripción de antiasmáticos. La razón es que son el tratamiento de elección para los síntomas agudos de asma, en todas las guías y para todas las edades.

El 76% de los asmáticos ha recibido tratamiento con corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento, y un 2.3% refiere haber sido tratado con ellos en crisis agudas, si bien este uso no está contemplado en los protocolos de asma infantil de nuestro medio(10). Un 68% de los niños asmáticos han recibido tratamiento de mantenimiento con antileucotrienos. El 76% han tomado corticoides orales en alguna ocasión como tratamiento de una crisis de asma, lo que implica que tuvieron crisis de asma moderadas.

En nuestro estudio, los corticoides inhalados parecen el principal tratamiento de mantenimiento del asma, al igual que en otras regiones de España, otros países de Europa y Canadá(188). Las escasas excepciones publicadas se refieren a prescripción en EEUU y curiosamente al estudio realizado en Castilla y León comentado con anterioridad, en el que el montelukast se sitúa por delante de los corticoides inhalados(187); no hay que olvidar que este estudio aporta datos previos al año 2010.

Nuestros datos son congruentes con otros estudios publicados. Referido a datos españoles, se publica un trabajo en 2017 sobre prescripción farmacéutica en Pediatría de Atención Primaria en Asturias, analizando el consumo de fármacos mediante la facturación de recetas. Informan que los corticoides inhalados son los fármacos más utilizados como tratamiento de mantenimiento del asma, seguido de los antileucotrienos. Los broncodilatadores son los fármacos más prescritos para el asma en todos los grupos de edad. Advierten de un posible sobreuso de los fármacos antiasmáticos en casos no indicados como infecciones respiratorias en niños no asmáticos. Los autores concluyen que el uso de antiasmáticos en la población pediátrica es muy elevado, y no siempre cumple las

guías de práctica clínica. Asimismo, informan de que existe gran variabilidad en las prescripciones entre diferentes zonas geográficas(189).

Otro trabajo publicado sobre datos españoles, aunque también de hace más de 10 años, se centra en la prescripción de antiasmáticos a niños desde Atención Primaria en Zaragoza. Este estudio se realiza de forma retrospectiva mediante revisión de historias clínicas. Consideran asmático al niño con diagnóstico médico o al que ha presentado más de 3 episodios de sibilancias. Informan de que el 61% de los niños con asma reciben algún tratamiento de mantenimiento en ese momento. El tratamiento de mantenimiento consiste en un 57.3% de los casos en corticoide inhalado, 25.5% con corticoide y montelukast, y el 8.4% con montelukast únicamente(190).

Con datos de prescripción mucho más inferiores a los de nuestro trabajo, destaca un estudio en Noruega realizado con el objetivo de aproximar la prevalencia real del asma a las prescripciones de medicaciones antiasmáticas noruegas. Al menos al 9.2% de los niños noruegos menores de 19 años se les ha administrado alguna vez una medicación antiasmática, datos muy inferiores a los obtenidos en nuestro estudio y en otros trabajos españoles anteriormente referenciados. De los niños tratados, el 75% recibió corticoide inhalado y broncodilatador, lo que sí concuerda con nuestros resultados. Los varones recibieron más tratamientos que las niñas(191), también acorde a nuestros resultados.

También a nivel internacional, una revisión sistemática publicada en el año 2010 analiza las prescripciones de antiasmáticos a menores de 19 años y las variaciones entre países. La prevalencia general de prescripción de medicaciones antiasmáticas es del 13.3%, con grandes diferencias entre diferentes países. La mayor prescripción corresponde a Italia (19%) y Canadá (19%) y la más baja a los países nórdicos (Noruega 9.1%, Países Bajos 6.2%). Los medicamentos más prescritos son los b-agonistas de acción corta, seguido de los corticoides inhalados. La excepción es Italia, en la que los medicamentos más prescritos para el asma son los corticoides inhalados, que suponen un 60% de todas las prescripciones y el 86% de los niños tratados. Este estudio compara los datos de prescripción con las prevalencias de asma publicadas para cada país, destacando que en EEUU la prevalencia de prescripción parece ser menor que la de asma, mientras que en Italia la prevalencia de prescripción es el doble que la de asma. Otros países como Dinamarca, Países Bajos, Noruega y Canadá presentan prevalencias comparables. Pero el mismo estudio advierte que estos datos han de tomarse con precaución, al no estar bien establecidas las

prevalencias de asma, además de que ellos toman prevalencias de asma en mayores de 6 años, mientras que la prescripción se calcula sobre todas las edades, observándose que las prescripciones disminuyen al aumentar la edad del niño. Los autores sugieren que existen dos problemas en el tratamiento del asma: el tratamiento subóptimo con corticoides inhalados de mantenimiento en el paciente asmáticos y la prescripción de fármacos antiasmáticos a individuos que no tienen asma(188).

Otros estudios afirman igualmente que se prescriben tratamientos antiasmáticos en población no asmática, lo que aparece también en nuestros datos. En un trabajo sobre 74500 niños menores de 17 años, solo el 49% de los que habían recibido medicación antiasmática tenían diagnóstico médico de asma(192).

Estos datos de uso de medicación nos indican en primer lugar que nuestro estudio no sobrevalora la prevalencia de asma en nuestra población, a pesar de basarse en cuestionarios, ya que la prescripción de medicación antiasmática es un indicador objetivo de diagnóstico médico de asma.

Merece la pena comentar que en nuestra cohorte tomaron medicación antiasmática en mayor proporción los varones que las mujeres, teniendo las diferencias significación estadística para el uso de antileucotrienos. Otros estudios también sugieren que los varones reciben más tratamientos antiasmáticos que las niñas, como el estudio de prescripción noruega ya descrito(191), u otro sobre prescripción en niños canadienses(193).

Grado de control del asma y calidad de vida.

El asma es la primera causa de hospitalización por enfermedad crónica en la infancia, y una de las principales causas de ingreso infantil en general. Los ingresos hospitalarios y las exacerbaciones son los responsables principales de la mayor parte de su coste sanitario y su morbilidad(194). Uno de los objetivos principales de las diferentes iniciativas de manejo del asma infantil es conseguir disminuir o eliminar las reagudizaciones asmáticas severas y la necesidad de ingreso hospitalario.

En nuestro trabajo utilizamos como indicadores del control de los síntomas asmáticos los ingresos hospitalarios, la necesidad de utilizar corticoide oral, que según los protocolos actuales deben reservarse para las crisis asmáticas moderadas, severas o aquellas leves que no respondan bien, y también la limitación de la actividad física en el último mes debido a síntomas asmáticos.

Han ingresado por sibilancias o síntomas asmáticos en algún momento de su vida, el 7% de los niños de nuestra cohorte (casi el 9% de los varones y el 5% de las niñas). Referido a los últimos 12 meses han ingresado el 0.8% de los niños de 9-10 años. Los ingresos por sibilancias son más frecuentes en los primeros años de la vida, en relación sobre todo a bronquiolitis y procesos virales.

Centrando la cuestión en los niños con asma actual, que en nuestro estudio ya tienen 9-10 años, una cuarta parte de ellos han precisado ingreso hospitalario debido al asma en algún momento de su vida. En el año previo, han ingresado el 8% de los niños asmáticos de la cohorte. Estas cifras hay que tomarlas con precaución dado el escaso número de individuos que reflejan, pero consideramos que son indicativas de la alta morbilidad que acompaña al asma infantil.

En nuestro trabajo, al igual que en otros, consideramos exacerbaciones significativas las que han precisado para su control tratamiento con un ciclo de corticoides orales. Las guías clínicas que manejamos en nuestro medio aconsejan la prescripción de corticoides orales en crisis de gravedad a partir de moderada. Un 76% de los niños asmáticos de nuestro estudio ha tenido al menos una exacerbación tratada con corticoides orales alguna vez en su vida, y en el último año más de la cuarta parte de los asmáticos (28%) lo ha precisado. Tanto los ingresos como las exacerbaciones afectan más a los varones que a las niñas según nuestros datos.

Asimismo, casi la mitad de los niños asmáticos de nuestra cohorte (un 46%) han visto afectada la práctica de ejercicio en el último mes debido al asma.

Consideramos que estos datos son indicativos de que estamos lejos del buen control del asma infantil, con la consiguiente morbilidad y la afectación de la calidad de vida de los niños y sus familias. No es de extrañar que en nuestro estudio los padres de los niños asmáticos refieran que el asma de su hijo modifica la vida familiar en el 42% de los encuestados, y el 34% ven limitadas sus actividades. Diversos estudios asocian una peor calidad de vida de los niños asmáticos y sus familias al mal control del asma y al asma severa(195, 196).

Varios trabajos han determinado la prevalencia de asma mal controlada, con resultados diversos dependiendo de las definiciones empleadas y la población estudiada.

Un trabajo publicado en Pediatrics en el año 2009 sobre niños estadounidenses de 2 a 12 años estima en un 37% la población infantil asmática con control subóptimo(197).

En un reciente estudio publicado en 2020, sobre 887 niños seguidos desde el nacimiento, determinan que el 32% de los niños con sibilancias han presentado alguna exacerbación severa (considerada como tal en este estudio la que precisa tratamiento con corticoide sistémico o ingreso hospitalario(198).

Otro estudio reciente sobre 635 niños asmáticos, refiere que un 5% de ellos precisó ingreso al menos en 2 ocasiones a lo largo de su vida, y el 15% presentó dos exacerbaciones o más en el año previo(199). En un estudio observacional sobre niños asmáticos ingleses de más de 12 años, los autores reportan que el 49% presenta un control subóptimo de la enfermedad(200). Otro trabajo publicado en Chile en 2017 sobre los ingresos por asma en niños de 5-15 años revisan los datos en 15 años y concluyen que predomina el sexo masculino, igual que en nuestros datos, y además que los ingresos se han doblado en ese tiempo(201).

Sin embargo, en otro trabajo publicado en 2014 sobre datos españoles afirman que la hospitalización por asma en nuestro país ha descendido, y lo atribuyen a un mejor control desde Atención Primaria(202).

Nosotros consideramos que nuestros datos indican que queda mucho camino por recorrer, y con los medicamentos y los recursos sanitarios disponibles en nuestro medio, el objetivo sería poder evitar en mayor medida reagudizaciones e ingresos hospitalarios.

4. FACTORES DE RIESGO PERINATALES RELACIONADOS CON EL ASMA

Numerosos estudios han investigado la influencia de determinados factores sobre el feto y los primeros momentos de la vida, de manera que puedan repercutir en su respuesta inmune y modifiquen el riesgo de que presente asma en edades posteriores de la vida. Se han estudiado tanto factores gestacionales que influirían intraútero, como la exposición precoz a determinadas condiciones, humo de tabaco, infecciones, contaminantes...

Nuestro trabajo recoge datos de factores de la infancia temprana y la gestación cuando los niños presentan un año de edad, mediante el cuestionario del estudio EISL en Salamanca, y los relaciona con la presencia de asma en esos niños 9 años después. Consideramos que el carácter longitudinal de esta parte del estudio le confiere una mayor fuerza a las asociaciones que se determinan, pudiendo considerarse que los factores precoces actúan como factores de riesgo para el desarrollo de asma. Por las características de diseño de esta parte del estudio, podría haberse ofrecido la intensidad de la asociación en forma de Riesgo Relativo, más intuitivo y fácil de interpretar en la práctica clínica. Sin embargo, por homogeneidad con el resto del estudio y por facilitar la comparación con otros estudios clínicos, se ha preferido mostrar el Odds Ratio como medida de la asociación.

Patología obstétrica: infecciones en la gestación.

Entre los múltiples eventos que se han postulado como posibles factores de riesgo del desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas se encuentran factores perinatales tales como el tabaquismo durante la gestación, el peso al nacimiento, la prematuridad, la toma de diversos fármacos (antibióticos, paracetamol...) de la madre durante el embarazo, las infecciones de la madre, el nacimiento por cesárea... Los estudios publicados coinciden en relacionar diferentes patologías obstétricas con el riesgo de desarrollar en edades posteriores patologías alérgicas, sibilancias y atopía.

Todos estos factores seguramente influyen sobre el feto en desarrollo a través de procesos epigenéticos que modulan el sistema inmune del feto. Es un tema en investigación actualmente, con resultados contradictorios en los diferentes estudios, entre otras razones porque en muchas ocasiones son retrospectivos, añadido a la dificultad de definir bien tanto la presencia de asma como delimitar el factor de riesgo.

En los pacientes de nuestro estudio, al año de vida, como parte del estudio EISL, se recogieron múltiples características perinatales entre las que se encuentran el peso y talla al nacimiento, la prematuridad, el tabaquismo materno durante el embarazo, recogiendo si se produjo en el primer, segundo o tercer trimestre, la ingesta de comida rápida y si la madre siguió la llamada dieta mediterránea durante el embarazo, la toma de paracetamol materno en la gestación, y la presencia o no de complicaciones durante el embarazo:

hipertensión, amenazas de aborto, infecciones, diabetes gestacional, mala presentación, rotura prematura de membranas, problemas placentarios, y también si durante el nacimiento se produjo sufrimiento fetal, vuelta de cordón, trauma obstétrico, o debió ser por cesárea o bien instrumental (fórceps, ventosa). Asimismo, se investiga la presencia en la casa de mascotas durante la gestación, presentes en cerca del 20% de los niños.

Entre las patologías obstétricas analizadas, las más frecuentes fueron la necesidad de cesárea, en un 38%, las infecciones en el embarazo, en un 20.7% y el parto prematuro en un 9% de los niños encuestados. Al igual que en otros estudios, nuestros datos arrojan que múltiples patologías obstétricas han estado presentes en mayor porcentaje en niños que posteriormente han desarrollado asma, en relación a los que no. Entre estas se encuentra el haber necesitado cesárea, la rotura prematura de membranas, la prematuridad, el peso al nacimiento por debajo de 2.500 gr, el trauma obstétrico, las infecciones durante el embarazo, los problemas de placenta o la mala presentación. Sin embargo, de todas ellas, en nuestro estudio solo alcanza significación estadística las infecciones en el embarazo (p 0.015); los niños cuya madre ha sufrido infecciones durante el embarazo presentan un riesgo duplicado de padecer asma a los 10 años.

Al igual que nuestro estudio, otros también encuentran relación de las infecciones en el embarazo con el asma, de manera directa o indirecta, o bien con la toma de antibióticos durante la gestación. Consideramos que la presencia de infección y la toma de antibióticos están muy relacionados ya que, si existe esa administración de fármacos, debe existir la infección que la motive. Varios estudios encuentran como factor de riesgo la toma de antibióticos por la madre en la gestación. Es el caso del estudio de Kashanian y cols, publicado en 2017; es un estudio de casos-contróles apareados por edad y sexo, que investiga la relación entre el asma y los antecedentes maternos y gestacionales. Este estudio concluye que el riesgo de desarrollar asma aumenta si la madre ha tomado antibióticos durante la gestación. Además, de manera similar a nuestros resultados también encuentra relación significativa con el asma materno entre otros, al que le asigna el papel del factor con mayor influencia. Encuentra también un efecto protector en la lactancia materna(203).

Jedrychowski y cols en un estudio prospectivo sobre gestantes en el segundo o tercer mes de embarazo, también encuentra asociación entre el uso de antibióticos durante la gestación, con el desarrollo de sibilancias persistentes y eccema atópico en los bebés, a los que siguen hasta el año de vida(204).

McKeever y cols, con los datos de una gran cohorte de más de 24.000 niños ingleses, analizan la relación entre el desarrollo de patologías alérgicas, asma, rinitis y eccema con la toma de antibióticos en la gestación. Encuentran una asociación dosis dependiente entre el número de cursos de antibióticos tomados por la madre durante la gestación y el aumento del riesgo de desarrollar asma, rinitis y eczema(205).

Nuestro estudio no hace diferencias entre infecciones en la gestación, y en el cuestionario se pregunta simplemente por “infecciones en el embarazo”. Otros trabajos consiguen relacionar directamente determinados tipos de infecciones. Es el caso de van Putte-Katier y cols, que concluyen mediante análisis estadístico multivariante que las infecciones respiratorias durante la gestación tienen efecto negativo sobre la complianza pulmonar del bebe después del nacimiento(206).

Se ha buscado explicación a esta asociación en que la exposición intrauterina a determinados factores puede condicionar tanto el desarrollo de la respuesta inmune del feto, como incluso su desarrollo pulmonar. Como se produce exactamente esta interacción de momento solo responde a hipótesis. Barker y cols sugieren en una revisión sobre como pueden influir los factores gestacionales sobre el desarrollo de futuras patologías crónicas, que la exposición a infecciones maternas intrauterinas influye en el correcto desarrollo de las estructuras elásticas del pulmón, bien debido a la acción directa del patógeno, bien a consecuencia de las medicaciones que pueda tomar la madre(207).

Además de la toma de antibióticos, también se ha estudiado la ingesta de paracetamol en la gestación. El paracetamol es uno de los analgésicos antipiréticos más utilizados mundialmente, y varios estudios se han centrado en demostrar la relación entre su uso durante el embarazo y el riesgo de asma en los niños. Según nuestros datos tomaron paracetamol más de una vez al mes durante la gestación el 14.5% de las madres de los niños asmáticos (vs el 13.9% de los no asmáticos), con un OR de 1.54 para la ingesta de paracetamol en el embarazo como factor de riesgo de presentar asma a los 9-10 años. A pesar de la diferencia apreciable, y quizás por el pequeño tamaño muestral, no alcanza significación estadística en nuestro estudio, mientras que en otros con mayor tamaño muestral sí se demuestra la asociación estadística. Goksor y cols. mediante un estudio de cohortes prospectivo sobre niños suecos, seguidos desde la gestación hasta los 4.5 años, estudian el efecto del paracetamol tomado en el embarazo sobre el desarrollo en los niños de síntomas asmáticos. Concluyen que el uso de paracetamol durante la gestación se

relaciona con sibilancias recurrentes y también con sibilancias que precisan tratamiento con corticoide inhalado, pero no encuentran relación con las sibilancias episódicas(208). Se ha postulado que el paracetamol altera la relación de las vías de respuesta inmune Th1/2, aumentando la respuesta de linfocitos TH 2. En nuestro trabajo la toma de paracetamol durante el embarazo no se ha asociado a la presencia de asma a los 10 años. Otros trabajos asimismo cuestionan esa relación, entre otras explicaciones por los numerosos factores de confusión que pueden existir; una gestante toma paracetamol debido a una infección u otra patología, que puede ser la realmente asociada. Por otra parte, dado que habitualmente en el adulto asmático se ha recomendado más el uso de paracetamol sobre ibuprofeno y otros AINES, las madres gestantes asmáticas puede que tomen más paracetamol respecto a otros analgésicos que las no asmáticas, y la relación real que hallan los estudios es con el hecho de tener una madre asmática.

Otras teorías que justifican la asociación entre infecciones, antibióticos y desarrollo de asma implican al microbioma tanto de la gestante como del feto. Dicho microbioma puede alterarse tanto por las infecciones en sí como por el uso de antibióticos para combatirlas, y la alteración de la microbiota puede condicionar el desarrollo de enfermedades alérgicas como el asma. Con esta hipótesis de trabajo, Benn y cols. llevaron a cabo un estudio relacionando la composición de la microflora vaginal materna y su colonización con determinados gérmenes con el desarrollo del asma y sibilancias en los niños. Concluyen que la composición de dicha microbiota influye en el desarrollo de asma en niños hasta 5 años de edad, encontrando relación significativa entre el asma y la ingesta de antibióticos y la colonización por estafilococos(183).

Xu y cols. llevan a cabo un estudio sobre niños finlandeses nacidos en 1986. Estudian la relación entre la presencia de asma a los 7 años con las infecciones febriles de la madre en la gestación. Encuentran una relación significativa sobre todo cuando se producen en el primer trimestre. Llama la atención la baja prevalencia de asma que reportan en su cohorte, tan solo un 3.5%(209).

Otro importante tema a estudio es la influencia de la prematuridad y el peso al nacimiento sobre el desarrollo de patología alérgica. Se han revisado las publicaciones sobre la relación del asma y las sibilancias con la prematuridad en importantes estudios sistemáticos y metaanálisis como el publicado en 2006 por Jaakola(210) y en 2014 por Been(211). Ambos concluyen que hay evidencia de que la prematuridad es un factor de

riesgo para el desarrollo de asma. En nuestro trabajo un 9.2% de los niños de la cohorte fueron prematuros. Entre los asmáticos fueron prematuros un 14%, porcentaje más elevado que los no asmáticos (8.7%) pero que no alcanza significación estadística.

El estudio de Mebrathu, publicado en 2015 investiga, sobre la cohorte de Bradford, la relación entre el desarrollo de sibilancias y asma con el peso al nacimiento. Encuentran asociación estadísticamente significativa entre el peso menor de 2.500 mg y síntomas asmáticos en la infancia (RR 1.25)(212). Sin embargo, el peso al nacimiento puede estar influido por el hecho de que la madre sea fumadora, ya que uno de los efectos del tabaco sobre la gestación es el menor peso del feto. Un reciente estudio publicado en 2019 investiga la relación entre el bajo peso al nacimiento y el desarrollo de asma, evitando la confusión con el uso de tabaco en gestación. Concluye que en madres no fumadoras no hay relación entre el peso al nacimiento y el desarrollo de asma(213). Nuestros resultados por tanto son congruentes con estos, ya que el porcentaje de madres fumadoras en nuestra cohorte es relativamente bajo. También publicado en el año 2019, un gran estudio estadístico mediante análisis de variables instrumentales, con datos de peso al nacimiento de 140.000 individuos, concluye que no existe causalidad entre el bajo peso y el desarrollo de asma en la edad adulta(214).

Presencia de mascotas durante la gestación

Entre los factores perinatales que se han valorado como posibles riesgos para las sibilancias y el asma en la infancia, se encuentra el contacto con animales domésticos durante la gestación.

En nuestro trabajo la convivencia con un roedor (hámster o conejo) como mascota al nacimiento del niño se postula como factor de riesgo de asma cuando ese niño tiene 10 años. El 6% de los asmáticos tuvo durante la gestación (o al menos al nacimiento) un hámster en domicilio en relación al 1.2% de los no asmáticos. La asociación es significativa a nivel estadístico, tanto en el análisis univariante, con una OR de 5.05 como en el multivariante, con una aOR de 7.49.

Tomamos nuestros datos con precaución en cuanto a que corresponden a un número pequeño de sujetos. Por otra parte, estos resultados se explican al tener en consideración

que en el estudio EISL en Salamanca, realizado sobre nuestra cohorte y publicado por Pellegrini y cols., la presencia de un hámster o conejo al nacimiento triplicaba el riesgo de que los niños hubieran presentado sibilancias recurrentes al año de vida(118), y estas, tal y como queda demostrado en la literatura, además de en el presente trabajo, se asocian a asma en años posteriores. En el estudio EISL a nivel internacional no se discrimina el tipo de mascota y no encuentran asociación significativa entre sibilancias y presencia de mascota al nacimiento, salvo para algún centro latinoamericano muy concreto(119).

No hay datos suficientes en la literatura sobre el posible efecto nocivo de la presencia de mascotas durante la gestación. Además, de los estudios disponibles, unos examinan la presencia de mascotas en general, y otros solo determinados animales, existiendo pocos datos sobre la presencia concreta de roedores.

Caudri y cols. en su estudio prospectivo sobre factores de riesgo asociados a los diferentes fenotipos de sibilancias infantiles, estudia la presencia de mascota en domicilio a los 3 meses de vida, sin encontrar asociación con ningún fenotipo(181). Caudri estudia la presencia de mascotas en general sin especificar tipos.

Sin embargo, un estudio sobre 1800 niños mejicanos de 4 a 18 años concluye que la exposición intraútero a mascotas, concretamente gatos, perros y pájaros, aumenta el riesgo de asma en los niños(215). Lamentablemente, no incluye en el estudio a los roedores.

En el caso de existir asociación, la hipótesis que se baraja es de nuevo la implicación del microbioma. La presencia de un animal doméstico podría variar la microbiota intestinal y repercutir así en la respuesta alérgica, según apoyan varios estudios en los últimos años(216, 217).

Sibilancias en el primer año de vida

Las sibilancias son un fenómeno muy frecuente en los lactantes, que como muestra el estudio EISL puede afectar a un tercio de los menores de un año(149). Conocemos que en la mayoría de las ocasiones no tiene por qué indicar que el niño vaya a ser asmático(93, 161). Sin embargo, por otra parte, la mayoría de los asmáticos inician sus primeros síntomas de forma precoz en su vida(2).

En nuestra cohorte uno de cada tres niños (33.7%) presentó sibilancias en su primer año de vida, y un 12% de manera recurrente. Son prevalencias similares para sibilancias en

general y algo inferiores para sibilancias recurrentes a las notificadas en el estudio EISL para los países europeos, que reportan un 15% de sibilancias recurrentes en menores de un año(169). Respecto a las prevalencias concretas para el estudio EISL en Salamanca lógicamente, ya que proceden de la misma cohorte, son muy similares a las nuestras (31.7% sibilancias y 11.6% para sibilancias recurrentes en el estudio publicado por Pellegrini y cols(118)).

Al analizar a los niños que a los 10 años padecen asma, encontramos que un 50% presentó sibilancias ya en el primer año de vida, y un 24% sibilancias recurrentes. Las sibilancias se asociaron a la presencia de asma a los 10 años con una OR de 2.1 y si eran recurrentes la OR asciende a 2.5. Es decir, nuestros resultados indican que hay un riesgo evidente de que los niños con sibilancias en el primer año de vida presenten asma en edades posteriores, por mucho que se asuma que las sibilancias del lactante son en general un fenómeno transitorio.

Estos resultados son coincidentes con numerosas publicaciones, si bien las sibilancias en la primera infancia no siempre están acotadas al primer año de vida, como en nuestro caso. Hemos preferido utilizar ese corte porque según la metodología de nuestro estudio, se han recogido las sibilancias del primer año de vida cuando el niño tenía entre 12 y 15 meses, luego pensamos que existe mucha menos posibilidad de sesgo de memoria que si utilizamos un dintel posterior.

Castro-Rodríguez publica en el año 2002 un estudio en el que desarrolla un índice predictivo de asma que ha sido ampliamente utilizado y validado, el Asthma Predictive Index (API). Determinan los criterios que pueden predecir el desarrollo de asma entre ellos 6 y los 13 años. Consideran criterio imprescindible para la presencia de sibilancias en los tres primeros años de vida (recurrentes en la versión “stringent”)(218). Nuestro trabajo es más exigente, considerando precoces las sibilancias en los primeros 12 meses de vida.

Caudri y cols. publican en 2009 un trabajo prospectivo sobre una cohorte de niños (la cohorte PIAMA), para investigar los factores perinatales asociados a desarrollo de asma con el objetivo de crear un índice predictivo. Definen asma a los 7-8 años bien por la presencia de sibilancias (como es nuestro caso), bien por el diagnóstico médico, o por el uso de corticoide inhalado. Entre sus resultados, la presencia de primeros síntomas asmáticos en el primer año de vida se asocia a la presencia de asma a los 8 años con una OR de 1.7(219)(219), una asociación con un valor de OR menor que el nuestro.

Mucho más actual, el estudio publicado en 2019, por Myers y cols. en el que valoran factores predictores de asma en una cohorte de 762 niños de Cincinnati reclutados al nacimiento. Su objetivo es crear un índice predictivo (PARS) que mejore la especificidad y sensibilidad de índices anteriores. Determinan la presencia de asma a los 7 años y comunican que las sibilancias precoces se asocian significativamente, tanto las sibilancias de forma ocasional como las recurrentes, al igual que ocurre en nuestro estudio(220). A diferencia del nuestro, incluyen como sibilancias precoces las ocurridas en los 3 primeros años de vida al igual que el índice API y no solo en el primer año.

- ***Gravedad de las sibilancias***

Y si nos preguntamos si existen indicadores clínicos en los cuadros de sibilancias de los lactantes que puedan orientar al riesgo de asma, nuestro estudio muestra que determinados indicadores de gravedad efectivamente se asocian a asma a los 10 años. El que las sibilancias del primer año de vida empeoren con el movimiento, que dificulten la alimentación, que hayan precisado atención en urgencias hospitalarias y que hayan precisado ingreso son todas ellas variables clínicas que se han presentado con más frecuencia en los niños asmáticos que en los no asmáticos, con asociación significativa.

Pescatore y cols. en una investigación publicada en 2014 crean un índice predictivo clínico que pueda utilizarse desde Atención Primaria para estimar que niños desarrollaran asma en edades posteriores. Siguen a una cohorte de niños en Inglaterra, e incluyen en el estudio a aquellos que han acudido al médico por sibilancias entre el año y los 3 años de edad. Incluyen en su índice, por su asociación con el desarrollo de asma 5 años después, la gravedad de las sibilancias, en cuanto a que se acompañen de disnea, o limiten los movimientos, o sean recurrentes(221). Aunque nuestros datos se refieren al primer año de vida y en este trabajo a niños un poco mayores, se refuerza la idea de que las sibilancias que afectan más la situación clínica de los niños se asocian con más fuerza a que en un futuro esos niños sean asmáticos.

En 2002 se publica un estudio realizado a partir de niños menores de 24 meses hospitalizados por sibilancias. Esos niños son seguidos hasta los 8 años de edad. Los autores concluyen que los niños ingresados por sibilancias en su primera infancia tienen riesgo de desarrollo de asma, al igual que nuestros resultados, y también que las sibilancias precoces presentan una asociación fuerte (OR de 4.29) con el asma a los 8 años(222). En nuestro trabajo, los niños hospitalizados por causa de las sibilancias en el primer año de

vida presentan una OR de 3.72 para presentar asma a los 9-10 años. De nuevo persiste la idea de que las sibilancias de los lactantes con más repercusión clínica presentan mayor riesgo de desarrollo posterior de asma.

Se han publicado varios estudios sobre la hospitalización de niños por bronquiolitis por el virus respiratorio sincitial. Los autores concluyen que el niño que precisa ingreso en el contexto de una bronquiolitis en el primer año de vida tiene riesgo aumentado de presentar asma en edades posteriores(223, 224). No hay que olvidar que en la práctica clínica, al primer episodio de sibilancias en un lactante se le considera “bronquiolitis”. Por lo que podría deducirse que la gravedad del cuadro de sibilancias, que ha hecho que el niño tenga que ingresar, está relacionada con el desarrollo de asma.

En cuanto a la valoración médica, por una parte, observamos que tan solo un 2% de los niños con asma a los 10 años fueron diagnosticados de asma en el primer año de vida, sin apreciarse asociación significativa con la presencia de asma posterior. Son unas cifras tan pequeñas que no creemos que puedan ser interpretadas clínicamente, más allá de que los médicos realizamos pocos diagnósticos de asma en edades tan tempranas. Esto no es una sorpresa, se explica en parte por la dificultad de diagnóstico y de incluir a los niños en un fenotipo determinado en los primeros meses de vida, unido a la imposibilidad de obtener pruebas objetivas de asma en el primer año de vida. La mayoría de los pediatras seguramente prefiere esperar a valorar la evolución temporal de las sibilancias a imponer precozmente un diagnóstico que supone una enfermedad crónica. Sin embargo, en nuestro medio los fármacos antiasmáticos son prescritos por un pediatra, por lo que podemos tener una valoración médica indirecta de las sibilancias mediante los fármacos administrados a los niños. Muy recientemente, en la GEMA 5.0 publicada en el año 2020, se han planteado y definido las condiciones para realizar el diagnóstico de asma en lactantes, a pesar de reconocer que en estas edades el diagnóstico de asma es probabilístico(225).

Tratamientos antiasmáticos.

El 24.9% de los niños de la cohorte han sido tratados en su primer año de vida con broncodilatadores. Es un porcentaje muy grande de la población, pero compatible con la prevalencia de sibilancias en este rango de edad. No todos los niños con sibilancias han sido tratados con broncodilatadores, pero sí una mayoría de ellos, lo que está acorde con

las guías clínicas actuales. Los broncodilatadores inhalados son el tratamiento de elección sintomático de las sibilancias, si bien ante un niño con bronquiolitis no es preciso utilizarlos. Un 44% de los niños de 10 años con asma han recibido broncodilatadores en su primer año de vida, presentando asociación significativa (OR 2) respecto a los no asmáticos.

Los corticoides inhalados son el tratamiento del asma persistente y se indican en la práctica clínica en niños con broncoespasmos de repetición. La prescripción de un corticoide inhalado por un médico deja entrever que considera a ese niño asmático en potencia, y de hecho numerosos estudios utilizan la prescripción de corticoide inhalados como indicador de presencia de asma. En nuestra cohorte, un 10.2% de los niños fue tratado con corticoides inhalados en su primer año de vida. Comparando con la proporción de sibilantes recurrentes es fácil concluir que casi todos los lactantes con más de 3 episodios de sibilancias recibieron corticoides inhalados. Al analizar el grupo de asmáticos a los 10 años constatamos que el 20% de ellos ya recibió corticoides inhalados en su primer año de vida, y que ese hecho se asocia significativamente con la presencia de asma a los 10 años, con una OR de 2.48, mayor que la OR de la asociación entre broncodilatadores el primer año y asma.

Sin embargo, cuando nos centramos en la prescripción de antileucotrienos en el primer año de vida existen diferencias apreciables. También los han recibido un 10.4% de los niños en general, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre los asmáticos y los no asmáticos. Creemos que esto indica que los antileucotrienos se han prescrito con más facilidad a niños con sibilancias sin riesgo de asma, quizás inducido por el perfil de seguridad con el que la industria farmacéutica lanzó al mercado el montelukast. Este dato se ve corroborado por los estudios de prescripción de antiasmáticos en Castilla y León, que reflejan una sobreprescripción de antileucotrienos en niños pequeños(187).

En resumen, la presencia de sibilancias y más aún si son recurrentes, en el primer año de vida, se asocian a un mayor riesgo de presencia de asma a la edad de 9-10 años. Asimismo, criterios de severidad clínica de las sibilancias, como son la necesidad de ingreso hospitalario y de atención en urgencias hospitalarias, la afectación de la alimentación y el sueño, el empeoramiento con el movimiento, la risa o el llanto, y la mayor afectación de la calidad de vida familiar se relacionan también con el desarrollo posterior de asma.

Eczema atópico en el primer año de vida.

En el cuestionario del estudio EISL se recoge la presencia de eccema atópico en el primer año de vida. Al disponer de ese dato recogido en nuestros pacientes a los 12-15 meses de edad, se obvia el posible sesgo de memoria que pueden presentar los estudios retrospectivos. El eccema en el primer año de vida es un factor ampliamente estudiado en la literatura como representativo de la tendencia atópica de un lactante. El estudio EISL lo incluye entre las variables asociadas a sibilancias recurrentes en el primer año de vida, como también se asoció en el estudio EISL Salamanca(118).

En nuestro estudio un 11.7% de los niños de la cohorte presentaron eccema atópico en el primer año de vida, pero cuando se analiza el grupo de los niños asmáticos a los 10 años, la prevalencia de eccema en el primer año de vida asciende al 24%. El eccema en el primer año se asocia significativamente a la presencia de asma a los 10 años, con una OR de 2.7, en el análisis univariante. Igualmente, en el análisis multivariante de los factores de riesgo precoces asociados a asma, el eccema atópico el primer año de vida permanece como factor independiente asociado (aOR 2.82).

Nuestros resultados son congruentes con múltiples estudios, que han relacionado el eccema atópico en edades precoces con el desarrollo de sibilancias y síntomas asmáticos. El gran estudio de la cohorte de Tucson lo determina como una de los factores de riesgo asociado a presentar sibilancias persistentes(93). El ya comentado anteriormente estudio sobre la cohorte PASTURE también concluye que la presencia de eccema en los primeros dos años de vida se relaciona con la presencia de asma a los 6 años(226).

Otro estudio longitudinal sobre una cohorte de niños seguidos desde el nacimiento, estudiando factores de riesgo precoces asociados a asma a los 5 años de edad, reporta que la presencia de dermatitis atópica a los 6 meses se asocia en el análisis multivariante con el asma a los 5 años (aOR 2.01 para varones y 1.68 para niñas)(227).

Arshad y cols publican en 2005 un estudio longitudinal sobre factores de riesgo precoces y su asociación a la presencia de asma a los 10 años. Según sus datos, la presencia de eccema al año de vida se asoció a la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses con un OR de 3.04 y a la presencia de asma por diagnóstico médico a los 10 años con una OR de 3.99(228).

Múltiples trabajos publicados sobre índices predictivos para pronosticar asma en niños con sibilancias incluyen entre los ítems que utilizan la dermatitis atópica desde edades precoces. Como ya hemos comentado, uno de los índices más utilizados y validados es el “Asthma Predictive Index” (API), desarrollado por Castro-Rodríguez. Este índice considera como uno de los criterios mayores de desarrollo de asma la presencia de eccema atópico(218), si bien debe estar presente en los primeros 3 años de vida y no se refiere únicamente al primer año. Otros ejemplos son los índices predictivos de Pescatore(221), Caudri(219) y Myers(220) que ya hemos comentado anteriormente.

En resumen, parece claro que el eczema atópico en el primer año de vida es un factor pronóstico de desarrollo de asma en edades posteriores, en nuestro estudio, y corroborado por la evidencia científica disponible.

Lactancia materna.

La lactancia materna es indiscutiblemente el mejor alimento para el lactante, y los últimos años han sido numerosos los hallazgos del efecto protector de la lactancia sobre múltiples patologías, tanto infecciosas como no infecciosas(229).

En los años 90 las sociedades científicas alertaron de que las tasas de lactancia materna llevaban años en disminución constante, con repercusiones importantes sobre la salud de los niños y de sus madres. Para intentar paliar esta situación se pusieron en marcha múltiples iniciativas en apoyo de la lactancia materna(230). La OMS establece que el mejor alimento para el lactante es la leche de su madre de forma exclusiva hasta los 6 meses de edad. Por tanto, ese ha sido el objetivo de las sociedades pediátricas y la pediatría de Atención Primaria. En Castilla y León, el Sistema Público de Salud ha incluido como objetivo dentro del programa de salud del lactante la promoción de la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de vida, creando incluso un programa específico para este objetivo.

Un 28.4% de los niños de nuestra cohorte recibieron lactancia materna exclusiva los 6 primeros meses de vida, siguiendo la recomendación de la OMS. Puede parecer que los pediatras salmantinos tuvimos unos pobres resultados en la promoción de la lactancia, pero son congruentes con los datos a nivel nacional recogidos por la Encuesta Nacional de

Salud (ENSE), que indica que en el año 2006 (el más próximo que se recoge a la cohorte de 2008-2009 a la que pertenecen nuestros niños), recibieron lactancia materna exclusiva los primeros 6 meses de vida el 24.7% de los niños españoles(121). Si colocamos el umbral en los 3 primeros meses, el 52.5% de los niños según la ENSE recibieron ese año lactancia materna exclusiva, y según nuestros datos, el 59.7% de los niños salmantinos.

Sobre la relación entre la lactancia materna y patologías alérgicas como el asma y la rinitis, los resultados han sido confusos en ocasiones. Existen múltiples trabajos que investigan la repercusión de la lactancia materna sobre el asma, pero hay controversia en el papel que juega, en parte por la dificultad de homogeneizar los métodos de investigación (duración de lactancia, lactancia exclusiva o no, hábitos sociales de introducción de alimentación complementaria...), en parte por el hecho de que el asma tenga una etiología multifactorial, y cada uno de esos factores influye dependiendo de su interacción con el resto. Las hipótesis más estudiadas que explicarían el efecto protector de la lactancia sobre las enfermedades alérgicas se centran en la función de la microbiota intestinal(217). Una reciente revisión del año 2017 concluye que comparados con los lactantes amamantados, los alimentados con biberón tienen menor diversidad bacteriana en su microbiota intestinal y mayor riesgo de atopia y enfermedades alérgicas incluida el asma(231).

En nuestro trabajo analizamos la ingesta de lactancia materna exclusiva en los niños con asma. Tomando como umbral los 3 primeros meses de vida, solo un 46% de los niños que a los 9-10 años presentan asma, recibieron lactancia materna exclusiva, mientras que en los niños no asmáticos a los 9-10 años ese porcentaje fue del 61%. Mediante análisis univariante se comprueba que efectivamente existe un efecto protector estadísticamente significativo (p 0.038), de la lactancia materna sobre la presencia de asma en edades posteriores, con una OR de 0.54.

En el año 2003 un extenso metaanálisis y revisión sistemática de la literatura publicada entre 1966 a 2001, concluye que la lactancia protege del riesgo de enfermedad alérgica, y sobre todo en niños con antecedentes familiares de atopia(232).

Otras grandes revisiones sistemáticas posteriores, como la de Dogaru y cols. en 2014, encuentran un efecto protector de la lactancia sobre el riesgo de asma en niños en edad escolar(233).

La revisión sistemática de Lodge y cols., en 2015, asimismo, concluye que existe evidencia de un efecto protector de la lactancia en el desarrollo del asma en niños entre 5 y 18 años, si bien este efecto es más importante en países de bajos ingresos. En esta misma revisión los autores explican la heterogeneidad de los resultados, y refieren la dificultad para realizar un metaanálisis(65). Los investigadores achacan la dificultad de hallar evidencias solidas a pesar de los múltiples estudios, en parte a que los datos provienen de estudios observacionales, y que es muy fácil que se produzcan sesgos. Uno de los sesgos preocupantes es el de memoria. Por otra parte, las madres con lactantes atópicos que han realizado de forma consciente lactancias de larga duración por el efecto protector de la lactancia pueden referir lactancias prolongadas más fácilmente que madres de lactantes no alérgicos. En la relación entre asma y lactancia se postula incluso que exista un fenómeno de causalidad inversa, es decir que si los niños que tienen más factores de riesgo de alergias, por antecedentes o patología, sus padres intentan favorecer en ellos la lactancia materna más que en los demás, con lo cual podría suceder que estadísticamente padecieran más alergias los niños con más lactancia materna(67).

Otros estudios sin embargo no encuentran relación entre lactancia y asma persistente, encontrando solamente efecto protector sobre las sibilancias en los dos primeros años de vida. Argumentan que se debe, no a un efecto protector sobre el asma en sí, sino sobre las infecciones respiratorias que producen sibilancias en los lactantes. Sin embargo, la mayoría son retrospectivos, con lo que conllevaran seguramente un importante sesgo de memoria.

Incluso, un estudio publicado en Lancet en el año 2002, longitudinal prospectivo, sobre niños de Nueva Zelanda seguidos hasta los 26 años de edad, llega a la conclusión de que la lactancia materna no protege frente al asma ni la atopia, e incluso podría aumentar el riesgo(234). A nuestro entender tiene un problema metodológico, ya que el tiempo de lactancia requerido es de únicamente cuatro semanas, y además no especifica si exclusiva o mixta.

Es muy llamativo el estudio que Guilbert y cols. publican en el año 2007 sobre 679 niños pertenecientes a la cohorte de Tucson, a los que miden parámetros de función pulmonar a los 11 y 16 años. Reportan que los niños que recibieron lactancia materna exclusiva durante más de 4 meses presentan mejor crecimiento pulmonar a los 11 años que los que lactaron menos de un mes; sin embargo, en el subgrupo de niños con madres

asmáticas, la lactancia materna prolongada no se relaciona con mejor crecimiento pulmonar y sí con empeoramiento de los flujos(235).

Un de los grandes problemas al analizar la evidencia disponible, se encuentra en como definen la lactancia materna los diferentes estudios. En 2018 se publica un gran estudio de casos controles con 3770 niños de la edad de los de nuestro estudio, 9 años, para estudiar factores de riesgo perinatales asociados a asma a esa edad. Dicho trabajo simplemente considera que los sujetos han recibido lactancia materna si “alguna vez” la recibieron, frente a “nada en absoluto”. Sus resultados son que la lactancia materna es protectora, con una aOR de 0.76. Además los autores concluyen que actúa modificando el efecto de otros factores de riesgo de asma como la exposición a humo de tabaco y los antecedentes familiares(236). Otros, exigen que el niño haya recibido lactancia materna exclusiva durante 6 meses, como el publicado en 2017, también retrospectivo de casos controles sobre niños de 7 a 14 años. En este caso aun así también encuentran un efecto protector de la lactancia, con una OR ajustada de 0.29(203) .

Nuestro estudio tiene la gran fortaleza de ser longitudinal, y registrar el número de meses de lactancia materna exclusiva en el momento en que el niño tiene 12 meses de vida, con lo que seguramente el sesgo de memoria es mucho menor; explora la relación entre la duración de la lactancia materna exclusiva (meses de vida en que el bebé no ha recibido ningún otro alimento salvo leche materna, incluyendo fórmulas lácteas, cereales...) y la presencia de asma a los 9 o 10 años de edad. El grupo de niños con asma tomó lactancia materna exclusiva durante menos tiempo (media 2.54 meses) que los niños sin asma (media 3.2 meses), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Los niños de nuestra muestra que tomaron lactancia materna exclusiva durante 3 o más meses presentaron de forma significativa menos asma a los 9 o 10 años, actuando la lactancia como un factor protector en el análisis univariante (OR 0.5), si bien no aparece en el modelo multivariante.

Es muy interesante, al centrarnos en la importancia de que la lactancia materna sea exclusiva, un estudio longitudinal australiano sobre 2187 niños seguidos hasta los 6 años; afirma que el riesgo de asma a los 6 años es menor para los niños que toman lactancia materna de manera exclusiva al menos durante los 4 primeros meses de vida(237).

Sin embargo, un reciente estudio transversal japonés concluye que la duración de la lactancia materna se asocia de forma inversamente proporcional al riesgo de asma, independientemente de que sea o no exclusiva, de forma que a mayor número de meses de

lactancia, menor riesgo de asma(238). Este estudio mide el asma en niños de 3 años, con lo que consideramos que en realidad puede que incluya como asmáticos a niños con sibilancias transitorias.

Muchos estudios han mostrado el efecto protector de la lactancia sobre las sibilancias del lactante, incluyendo el EISL, en el que la lactancia exclusiva más de 3 meses se postula como un factor de protección independiente de las sibilancias durante el primer año de vida(169). En Salamanca el estudio EISL también encontró un efecto protector sobre las sibilancias si la lactancia materna se mantenía al menos 3 meses(151). Las infecciones respiratorias son uno de los desencadenantes más frecuentes de las sibilancias, y el papel de la lactancia materna podría ser a través de los factores inmunológicos como anticuerpos, linfocitos T y B y citoquinas presentes en la leche materna, y que protegen al lactante de infecciones.

Sin embargo, existen resultados contradictorios sobre si el efecto protector de la lactancia se extiende más allá de la edad infantil. La Global Initiative for Asthma asegura en su publicación del año 2015, que la lactancia materna podría disminuir el número de episodios de sibilancias en la infancia pero no influye en el desarrollo de asma persistente más allá de la edad preescolar(239). El efecto protector para algunos autores, parece disminuir con la edad y ser muy discreto a la edad de 7 años(233). En nuestro trabajo, sí se refleja asociación con el asma en niños a la edad de 9-10 años.

En conclusión, parece existir un efecto protector, aunque sea débil, de la lactancia materna sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas. En nuestro estudio ese efecto protector se aprecia claramente en el análisis univariante, aunque pierde fuerza en el multivariante. Nuestro trabajo muestra la fortaleza de que el sesgo de memoria es menor que en otros estudios retrospectivos, ya que los padres (la madre en un 90% de los casos) refieren los meses de lactancia materna exclusiva en el momento en que el niño tiene 1 año de vida. Asimismo, otra de las ventajas de nuestro trabajo es que establece un punto de corte de al menos 3 meses de lactancia materna exclusiva para la comparación.

Parecen necesarias más investigaciones sobre el papel de la lactancia materna en la prevención de la enfermedad alérgica, mediante estudios bien diseñados capaces de sortear los numerosos sesgos que parece que acompañan a este tema.

5. FACTORES DE RIESGO DE ASMA PRESENTES A LOS 10 AÑOS

Hemos determinado ciertos factores de riesgo presentes en el año previo a la encuesta que se asocian a la presencia de asma a los 9 o 10 años. Entre ellos los principales son: la presencia de otras patologías alérgicas tanto rinitis o rinoconjuntivitis alérgica, los antecedentes familiares de patologías alérgicas y entre los factores ambientales, la presencia de moho en domicilio. Asimismo, se intuye relación con el contacto de animales como posible factor protector.

Como estos factores se han recogido mediante una metodología de estudio transversal, no es posible asumir causalidad, pero sí se pone de manifiesto la relación entre ellos, que se corrobora ampliamente en otros estudios publicados. Se discute cada factor por separado.

Patologías alérgicas: rinoconjuntivitis y dermatitis atópica.

Las patologías alérgicas son las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia en nuestro país. Según el Informe Anual de Salud del SNS del año 2018, uno de cada 10 menores de 14 años españoles sufre alergia en cualquiera de sus manifestaciones(168).

La rinitis alérgica es la más prevalente de todas las enfermedades crónicas, afectando a un 22-41% de la población europea adulta(240). En las consultas de alergología hospitalaria, la rinitis alérgica supone el motivo de consulta del 62% de los adultos y más del 52% de los niños, según la GEMA 5.0(225).

Un 32.8% de los niños de nuestra cohorte ha padecido síntomas de rinitis o rinoconjuntivitis alérgica en el último año, con una afectación ligeramente mayor en los varones, aunque sin significación estadística. Es una prevalencia bastante superior a la reportada por el ISAAC III del año 2002, que estimaba en los datos de los niños españoles que la prevalencia de rinitis en niños de 6 años era desde 4.3% para Barcelona a 11.8% en Madrid y para los niños de 14 años era de 10.8% en Barcelona a 21.2% en Madrid(120).

Creemos que nuestros datos no deben compararse con los niños de 6 años, ya que esa es la edad media de inicio de síntomas en nuestra cohorte y por tanto si tomáramos como referencia los 6 años de edad, nuestra prevalencia sería muy inferior. Nuestros datos, aun tomando como referencia la población de Madrid, que es la más cercana geográficamente a nosotros, siguen mostrando una prevalencia mucho más elevada.

Consideramos que la diferencia con el ISAAC puede estar en parte por el desfase de casi 20 años entre el estudio ISAAC III y el nuestro. Numerosos trabajos alertan del aumento de las patologías alérgicas, y mientras que la curva de incidencia de asma parece haberse aplanado en los últimos años en los países occidentales, sin embargo, otras patologías alérgicas como la rinitis siguen aumentando. En nuestro medio, sobre niños valencianos, Arnedo-Pena estudia la evolución de la incidencia de rinoconjuntivitis en niños seguidos desde su inclusión en el estudio ISAAC a los 6 y 12 años y hasta los 23 años. Comunica un aumento de incidencia de rinitis alérgica en estos años muy relevante(127).

Otros estudios informan de una prevalencia de rinitis en los niños incluso muy superior a la nuestra, como el de Wright publicado en Pediatrics en 1994, sobre la cohorte de Arizona, que utilizando cuestionarios, reporta una prevalencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico en niños de 6 años de un 42%(241). En edades superiores a las de nuestro trabajo, en niños finlandeses, Huurre y cols, una década después, encuentran una prevalencia de rinitis alérgica de 17.5% a los 16 años y de 26% a los 32 años(242). El estudio multicéntrico Global Asthma Network(117), ahora en marcha a nivel internacional, nos dará idea mucho más precisa de las prevalencias actuales de patología alérgica infantojuvenil.

Los niños asmáticos de nuestra cohorte presentan rinoconjuntivitis en un porcentaje muy superior a los no asmáticos (82% vs 27.7%), y además inician los síntomas casi un año antes de media, siendo la edad media de inicio en los asmáticos los 5.4 años y en los no asmáticos 6.5 años (p 0.007).

La elevada comorbilidad de asma y rinitis que reportamos es congruente con otros estudios publicados, que llevan a la conclusión de que la rinitis es mucho más prevalente en pacientes con asma que en población general. Leynaert lleva a cabo un estudio en que concluye que los asmáticos presentan rinitis asociada entre un 74 y un 81% de los casos. Además, hipotetiza que la asociación no se explica completamente por la atopia de base, y

que la rinitis puede actuar de factor de riesgo por si sola para el asma(243). Hay que tener en cuenta que al fin y al cabo la estructura mucosa del árbol bronquial es continuación de la nasal. Dos estudios españoles mostraron una prevalencia de rinitis en pacientes con asma del 71% y 89.5% respectivamente(127, 244).

Nuestro trabajo no diferencia entre rinitis alérgica y no alérgica, existiendo estudios que aseguran que ambos tipos son factor de riesgo para padecer asma. Shaaba y cols. llevan a cabo un estudio prospectivo multicéntrico sobre 29 centros europeos, y concluyen que la rinitis es predictor de asma, incluso en ausencia de atopía(81). En 2017 Rondón y cols. publican una revisión sobre la rinitis no alérgica, corroborando que también puede asociarse a manifestaciones respiratorias de vías inferiores(245).

La iniciativa ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma), iniciada en 1999 ante la necesidad de estudio de estas dos importantes patologías crónicas y su comorbilidad, lleva ya 4 fases de desarrollo y ha propuesto numerosas guías de tratamiento. En todo momento alerta del aumento de la incidencia de la rinitis alérgica(139) y de su impacto sobre el desarrollo y el curso del asma. En su última fase, propone el aumento de los autocuidados por parte del paciente y el uso de la tecnología para mejorar el control y tratamiento de los síntomas(246).

En cuanto a la dermatitis atópica, a la pregunta “¿ha presentado su hijo dermatitis atópica en el último año?” han respondido positivamente un 34.5% de los encuestados, lo que nos hace considerar este dato con mucha precaución, ya que es una cifra muy superior a lo descrito en la literatura. Una posible explicación es que muchos padres no hayan tenido en cuenta la acotación temporal, los síntomas presentes en el último año. En ese caso estaríamos midiendo prevalencia acumulada de dermatitis, niños que en algún momento de su vida han presentado dermatitis atópica. El estudio ISAAC III reporta una prevalencia de eccema atópico para los niños españoles de 6 años de 5.9%(247), pero estudios basados en diagnóstico clínico arrojan una prevalencia del 15.3%(248).

Una revisión sobre el impacto de la dermatitis atópica en niños y adultos estadounidenses aporta el dato de que la padecen un 10.7% de los niños y un 7.2% de los adultos(249), datos coincidentes con los nuestros en cuanto a la afectación de los padres del estudio, pero significativamente inferior en el caso de los niños. Un informe publicado en el año 2017 avisa del aumento de casos de dermatitis atópica, cifrando en 12.5% la prevalencia para niños estadounidenses en el año 2012(250). Si comparamos con datos de

niños de edad y de la zona mediterránea, más similar a la nuestra, podemos referirnos al estudio realizado sobre 6.755 niños turcos de 10-11 años, utilizando el cuestionario ISAAC II(251). En esos niños se reporta una ocurrencia de eczema atópico alguna vez en su vida en un 17.1%, con las limitaciones a ser un estudio transversal y con el posible sesgo de memoria que conlleva un cuestionario a los padres; todas estas limitaciones iguales en nuestro trabajo. En el año 2017, esta vez sobre niños europeos, se publican en JAMA los resultados de un gran estudio de cohortes (cohorte PASTURE), poniendo de manifiesto que casi el 20% de los niños hasta los 6 años padecen en algún momento dermatitis atópica(226). Por tanto, parece claro que las respuestas de los padres en nuestro trabajo sobreestiman con mucho la prevalencia notificada de dermatitis atópica infantil, y que las respuestas están referidas posiblemente a prevalencia acumulada. Sin embargo, existen otros trabajos que aportan datos de prevalencia de eczema atópico muy elevados: asombra por ejemplo un trabajo de Mebrathu y cols. realizado de modo prospectivo de cohortes sobre más de 13.000 niños ingleses seguidos hasta los 7 años, en el que comunican una incidencia acumulada de eczema alérgico de 52.4%. En dicho trabajo, Mebrathu concluye que uno de cada dos niños ha tenido alguna vez eczema atópico y uno de cada cinco (rondando el 20%) ha tenido rinitis alérgica y sibilancias(252). El que reporte una prevalencia acumulada de rinitis de un 19.3%, inferior a la nuestra, podemos explicarlo porque obtiene los datos cuando los niños tienen 7 años, y como se ha visto, la edad media de inicio de síntomas de rinoconjuntivitis en nuestra población son los 6 años.

En nuestro trabajo, al igual que ocurre con la rinoconjuntivitis, los niños asmáticos presentan dermatitis atópica en un porcentaje muy superior a los no asmáticos (50% de los asmáticos de nuestra cohorte presentan eccema vs 32.8% de los no asmáticos). Al realizar el análisis estadístico univariante, tanto la rinoconjuntivitis como el eccema atópico se asocian de forma estadísticamente significativa a la presencia de asma, con una asociación muy intensa para la rinoconjuntivitis (OR 11.9) y más discreta (OR 2) para la dermatitis atópica. Se confirma en el modelo multivariante esa asociación tan fuerte apareciendo en el modelo la rinoconjuntivitis como factor independiente con una asociación a asma a los 10 años muy fuerte, presentando una OR ajustada de 11.

Nuestros resultados sobre la asociación de asma con rinoconjuntivitis y dermatitis son congruentes con la literatura. La comorbilidad entre rinitis y asma en el mismo paciente está bien documentada desde hace muchos años(139, 253, 254). Asimismo, parece que la existencia de rinitis sobre todo mal controlada se asocia a mayor severidad del asma(255).

El estudio de Burgess propone, además, que la presencia de rinitis en la infancia se asocia a un riesgo aumentado entre 2 a 7 veces de desarrollar asma tanto en la infancia (a los 7 años), como en la adolescencia (medido a los 13 años) e incluso en la edad adulta (a los 44 años). Ellos concluyen afirmando que un tratamiento agresivo de la rinitis en la infancia podría disminuir la incidencia de asma en edades posteriores(256). Este mismo grupo de trabajo, sobre la misma cohorte, estudia la relación entre el eccema atópico y el desarrollo de asma, encontrando que el padecer eccema atópico en la infancia aumenta el riesgo de padecer asma en momentos posteriores de la vida, sin embargo los autores reconocen que la asociación no se mantiene al ajustar por la presencia de rinitis alérgica(257)

En 2019 se ha publicado una gran revisión sistemática de la literatura con metaanálisis. Se han incluido 29 estudios, 22 de ellos de cohorte y 7 casos-controles. Concluyen que efectivamente existe una fuerte asociación entre rinitis y asma, más fuerte en los estudios europeos (OR 4.3) que en los no europeos (OR 2.7). Entre sus conclusiones, recomiendan un tratamiento dual tanto de la rinitis como del asma en los pacientes con manifestaciones respiratorias alérgicas(258).

Por tanto, la asociación entre síntomas asmáticos, rinitis y eczema está firmemente establecida. Esto entendemos que es el reflejo de que las tres patologías comparten una base genética y fisiopatológica común, siendo el reflejo de una predisposición alérgica del paciente que las sufre. No todo el asma es alérgico, ni toda la rinitis lo es, pero la atopia es el principal factor de riesgo de los pacientes asmáticos y con rinitis. El paciente alérgico, o atópico, es aquel cuyo sistema inmune responde de forma desproporcionada a antígenos, normalmente mediante activación de la vía inmunitaria Th2 y con la producción de IgE. Este paciente puede desarrollar a lo largo de su vida diferentes patologías, pero con una misma base inmune. De bebé presentará eccema atópico, y posteriormente asma y rinoconjuntivitis. Es lo que se conoce como “marcha atópica”(132). Luego, podemos ver reflejados en los resultados de nuestro estudio esa “marcha atópica”.

La atopia parece el principal factor de riesgo para desarrollar asma. En Estados Unidos se ha reportado que al menos un 56.3% de los casos de asma en individuos de 6 a 59 años son atribuibles a atopia(68).

Particularmente en el caso del paciente con rinoconjuntivitis y asma, y simplificando mucho, en realidad pueden ser interpretadas como la misma alteración afectando a diferentes partes de la mucosa respiratoria, la rinoconjuntivitis a la mucosa de

vías superiores y el asma cuando la afectación implica a las vías respiratorias inferiores, aunque estos conceptos están en discusión.

Durante muchos años se ha interpretado que la relación entre las entidades alérgicas (asma, rinitis, dermatitis) se basaba en su común base fisiopatológica. Sin embargo, hallazgos de los últimos años indican que esa asociación no siempre es tan sencilla, ya que existe asma no atópica, rinitis no alérgica, y que estas pueden estar relacionadas en ausencia de atopia. Un estudio sobre la cohorte de Tucson, en Arizona, investiga específicamente la asociación de rinitis y asma en pacientes atópicos y no atópicos, concluyendo que la rinitis en el niño aumenta por tres el riesgo de desarrollo de asma tanto en pacientes atópicos como no atópicos(259). A la misma conclusión llegan los estudios sobre población europea(260).

Presencia de moho en el hogar

Desde hace décadas, diversos expertos han advertido de las consecuencias negativas para la salud respiratoria de vivir en ambientes domésticos con mohos. Una reciente revisión de la literatura, publicada por Howard et al. en 2019, analiza la influencia de diversos factores ambientales sobre el asma infantil, y le dedica todo un extenso apartado a la exposición a hongos y su relación con las sibilancias y el asma. Concluye que la exposición a toxinas ambientales tanto bacterianas como fúngicas, se relaciona con un detrimento de la función pulmonar y desarrollo precoz de asma(261). En las sociedades occidentales los individuos pasan la mayoría del tiempo en ambientes de interior, en el caso de los niños hasta el 90%, por lo que parece lógico pensar que los contaminantes domésticos y del interior de las viviendas, colegios... pueden afectar a la salud respiratoria tanto o más que los externos. El ambiente domestico es la fuente principal de exposición a alergenos relacionados con asma y otras enfermedades alérgicas(262).

Un informe sobre salud respiratoria del Instituto de Medicina de EEUU, publicado en 2004(263) advierte del efecto perjudicial de los hongos sobre las patologías respiratorias, haciendo hincapié en que la humedad y los mohos de interiores tienen un impacto negativo sobre la salud en general y la respiratoria en particular, empeorando la clínica de sibilancias y el asma en individuos sensibilizados. Dicho informe concluye que la humedad excesiva en interiores constituye un problema de salud pública.

Numerosos estudios han relacionado la mala evolución del asma con la presencia de mohos en el hogar(264, 265). Algunos incluso postulan que los mohos no solo serían exacerbanes sino también podrían estar implicados en el desarrollo de asma(266, 267).

Nuestros datos reflejan que casi un 20% de los niños salmantinos de 10 años viven en un hogar con moho visible o manchas de humedad. El grupo de niños asmáticos presentan moho o humedad en su hogar en un porcentaje muy superior (34%), existiendo asociación estadística entre la presencia de moho y de asma, con una odds ratio de 2.3 en el análisis univariante. El modelo multivariante también incluye a la presencia de moho en el hogar como factor asociado independiente a la presencia de asma (aOR 2.02).

Los mohos son microorganismos ubicuos, que requieren para su crecimiento condiciones de humedad y calor. En nuestro estudio no existe una determinación de cantidad de estos microorganismos, sino que se investiga la presencia de manchas de moho o humedad en el domicilio. Sin embargo, existen trabajos que ponen de manifiesto la relación entre la presencia de esas manchas con concentraciones de mohos significativa(268). Crawford en un estudio llevado a cabo en viviendas urbanas de zonas desfavorecidas, relaciona los signos visibles de moho y humedad con concentraciones medidas de hongos, y encuentra que los mohos visibles se relacionan sobre todo con existencia de *Penicilium* (OR de 4), el olor a humedad se asocia a concentraciones aumentadas de hongos, y el aumento de humedad ambiental se asocia con *Penicilium* y basidiomicetos(269).

El metaanálisis publicado en 2007 por Fisk concluye que la exposición en la vivienda a moho y la humedad se asocia a un incremento de síntomas asmáticos en un 30 a un 50%(264).

En nuestro estudio llama la atención que el porcentaje de mohos visibles referido por los padres en el cuestionario del año de vida (7%) es muy inferior al referido a los 10 años. Una explicación podría venir por ser la vivienda una década más antigua, si bien nuestro trabajo no recoge si el domicilio ha variado en años transcurridos entre los dos cuestionarios.

En nuestra muestra, no existe asociación entre la presencia de moho y las sibilancias en los primeros años de vida. El EISL muestra resultados acordes a los nuestros, y tanto en sus resultados globales como en Salamanca no encuentra asociación entre el moho y las

sibilancias en el primer año de vida(118, 119). Otros estudios de sibilancias en lactantes, como el llevado a cabo por Rosenbaum, sobre niños de un año con madres asmáticas, que estudia el moho visible y las humedades en viviendas, asimismo no encuentra asociación entre estos factores y las sibilancias durante el primer año de vida(270). Sin embargo, Visser, también estudiando sibilancias en el primer año de vida, sobre niños alemanes, señala la humedad en el hogar como uno de los principales factores de riesgo modificables de sibilancias severas(271).

Parece ser que la presencia de hongos se relaciona con empeoramiento de síntomas asmáticos sobre todo en personas sensibilizadas. Cavaleiro asocia el aumento de exposición a mohos con aumento del riesgo de hospitalización por asma(272), y Medreck asegura que la sensibilización a hongos aumenta el riesgo de padecer un asma severo que ponga en peligro la vida(273).

Según una revisión de la literatura reciente, esa sensibilización a hongos aumenta con la edad y también con la exposición continuada a mohos(261). Esa razón podría contribuir a explicar nuestros resultados, a mayor edad de los niños podrían ser mayor los sensibilizados a mohos.

Baxi y cols. estudian la exposición a mohos en los colegios en niños asmáticos, habida cuenta que los niños pasan mucho de su tiempo en la escuela; advierte que los niños asmáticos que están sensibilizados a hongos, expuestos a niveles altos de mohos, tienen más días de síntomas asmáticos. Concluye que existe una relación dosis-dependiente entre exposición a moho y severidad del asma(274). En un trabajo similar, Oluwole y cols. estudian la presencia de moho en zonas de juego de interior en niños canadienses; encuentra que mayores niveles de moho en esas zonas se asocia con asma (aOR 3)(267).

Parece claro que los asmáticos sensibilizados presentan más síntomas y más severos si se exponen a ambiente con hongos. Sin embargo, no está tan claro que la propia exposición pueda influir en el desarrollo del asma. Incluso algún estudio como el de Mueller-Rompa en 2016, realizado sobre la cohorte GABRIELA asegura que la exposición a determinadas cepas de hongos como *Penicillium chrysogenum* en los primeros años de vida puede tener un efecto inmunomodulador y proteger del desarrollo de asma(275); Sin embargo, este efecto protector no se corrobora en otros trabajos.

Muy recientemente, en 2019, se ha publicado un gran estudio multicéntrico chino sobre 40.010 niños de 3 a 6 años de edad. Este estudio encuentra asociación significativa entre el riesgo de presentar rinitis, sibilancias y asma con la presencia en domicilio de humedad y mohos visibles(266).

Exposición a animales de granja y mascotas.

Se ha postulado en los últimos años el posible efecto protector del hecho de vivir o trabajar en una granja sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas, entre ellas el asma(276).

En nuestro estudio hemos recogido a la edad de 9-10 años la exposición a animales de granja, en general y también especificada por diferentes animales. Un 31.6% han tenido contacto con animales de granja en el último año, siendo los animales con mayor contacto los caballos (18%), las gallinas 16%) y las vacas (12%). Castilla y León posee una importante cabaña ganadera y en el medio rural es habitual la dedicación a la ganadería bien de forma exclusiva, ya como complemento. Consideramos que es frecuente que los niños de nuestro entorno tengan relación con granjas a través de familiares, amigos...y estas cifras tan elevadas de contacto con animales lo demuestran.

Al realizar el análisis univariante de nuestros datos, comprobamos que el contacto con animales de granja es más frecuente en los niños sin asma, luego podríamos inferir un posible efecto protector, como refiere la bibliografía. La OR de presentar asma en relación al contacto con animales es de 0.5, por desgracia, aunque roza la significación estadística (p 0.06), no alcanza el umbral de significación del 5%. Estudiando el contacto con cada animal en particular, el contacto con vacas presenta un efecto protector OR 0.13 que sí alcanza significación estadística. Consideramos que este hecho puede explicarse porque el contacto con vacas implica en general mayor contacto con una granja que por ejemplo el contacto con caballos, que en ocasiones se utilizan para equitación o entornos deportivos alejados de un verdadero entorno de granja.

Ya hace dos décadas, en el año 2001, la revista Lancet publicaba un artículo en el que los autores sugerían la protección contra el asma que confiere la vida en una granja durante la infancia precoz(277); Riedler y cols. en este estudio transversal realizado sobre

niños de 6 a 13 años de Austria, Alemania y Suiza analizan el desarrollo de asma y otros procesos alérgicos en “niños granjeros” Concluyen que los expuestos en el primer año de vida a leche recién ordeñada desarrollan en menor proporción asma, rinitis alérgica y sensibilización atópica. Nuestro estudio es similar a este en el diseño transversal mediante cuestionario, pero recogemos exposición a animales de granja en lugar de a productos como la leche, y sin incidir que fuera desde la infancia precoz.

Otros estudios exponen que el efecto protector de vivir en una granja en la edad infantil se mantendría hasta la vida adulta, como el de Leynaert, realizado sobre la cohorte de la European Community Respiratory Health Survey(278) Analizaron datos sobre 6.200 adultos de entre 20 y 44 años y mediante encuesta determinaron los que habían vivido en una granja de niños; concluyen que esos tienen menos sensibilización alérgica y menos rinitis alérgica. Sobre esa misma encuesta, para adultos de entre 26-35 años de 14 países europeos se ha publicado recientemente una nueva investigación determinando a los individuos que vivieron en una granja en sus cinco primeros años de vida. Este estudio concluye que dichos individuos presentan de adultos menor riesgo de sensibilización, asma y rinitis atópica(279)

Se han expuesto diversas hipótesis explicativas de este fenómeno, entre las que se encuentran la teoría de la higiene, en que la exposición a múltiples alérgenos en la niñez protege de la desviación inmune hacia la vía TH2, implicada en la atopia y las patologías asociadas, efectos epigenéticos intraútero, la exposición a la endotoxina más abundante en los ambientes con animales(277, 280)... La mayoría han sido estudios trasversales o de casos controles.

En 2011 se publica un estudio esta vez longitudinal prospectivo, sobre hombres finlandeses de 31 años seguidos desde el nacimiento. Se investiga específicamente contacto con animales de granja durante la infancia. Al nacimiento se recogieron datos sobre la exposición al ambiente de granja durante la gestación, y a los 31 años se recogió mediante cuestionario contacto con animales y patologías alérgicas aparecidas hasta ese momento. Este estudio objetiva una disminución significativa del riesgo de desarrollar atopia, asma y rinoconjuntivitis en aquellos individuos expuestos a animales de granja durante la infancia, más marcada para exposición a vacas (aOR 0.6 si más de 5 vacas) y sobre todo si la madre había trabajado con animales de granja durante la gestación(281). Nos llama la

atención que en este trabajo al igual que en el nuestro se destaca la exposición a las vacas concretamente.

Otro estudio longitudinal publicado en 2015, esta vez sobre niños suecos, analiza la relación entre la presencia de asma a los 6 años y el haber convivido con animales de granja durante el primer año de vida. Concluye que la exposición a animales de granja y también a perros durante el primer año de vida es un factor protector para la presencia de asma a los 6 años (OR 0.47)(282).

En el año 2015 Campbell y cols. publican una revisión sistemática sobre los artículos identificados en PubMed que estudian la asociación entre la exposición ambiental en una granja a cualquier edad, durante la infancia o la vida adulta, con la sensibilización atópica objetivada, bien mediante IgE sérica o por prick-test. Concluyen que todos los estudios encuentran un efecto protector sobre la exposición ambiental de una granja, si esta exposición se produce en la infancia temprana. La exposición en la edad adulta o infancia tardía no tiene el mismo efecto protector. Los autores explican sus resultados aludiendo a posibles efectos epigenéticos. Sin embargo, ellos mismos explican que la exposición ambiental que se produce en una granja no es un proceso simple, sino que es un estilo de vida en conjunto diferente, con múltiples interacciones y exposiciones que pueden influir en el desarrollo de la atopia(280).

Sin embargo, en el año 2020 Ojwang y cols. han publicado un estudio sobre niños finlandeses, en el que investigan la asociación entre la presencia de síntomas alérgicos mediante el cuestionario del estudio ISAAC, recogidos a los 5 años, con la convivencia del niño con perro, gato o animales de granja. En este trabajo los autores reportan efecto protector de tener gato o perro en casa durante el primer año de vida, con el desarrollo de asma y alergias. Sin embargo, no encuentran asociación con la exposición a animales de granja(283). Una de las limitaciones de este estudio es que, a diferencia del nuestro, no mide la frecuencia ni la intensidad de la exposición.

En nuestro estudio lamentablemente no se recogieron datos sobre la exposición a animales de granja durante embarazo y primer año de vida, que según la revisión que hemos realizado es el momento donde más influencia puede tener sobre el desarrollo de patologías alérgicas.

Por otra parte, se aprecia una tendencia clara a que los niños que conviven con animales de granja presenten menos asma, si bien la relación no alcanza significación estadística, salvo en el caso del contacto con vacas, que aparece como un factor protector estadísticamente significativo. Pero cuando analizamos realmente la intensidad del contacto con animales, no encontramos asociación entre niños con más contacto y mayor efecto protector, lo que a nuestro juicio no es congruente. El escaso número de sujetos identificados en contacto con animales debe hacer considerar nuestros resultados con precaución, tanto en la falta de significación, como para el efecto protector del contacto con vacas.

Nuestro trabajo también recoge la convivencia con mascotas en el año previo. El 36.2% de los niños de 9-10 años de Salamanca tiene mascota, principalmente perro. Sin embargo, en el grupo de los niños asmáticos, solo el 28% convive con una mascota (vs el 37% de los niños no asmáticos), fundamentalmente por la diferente convivencia con un perro (18% de los niños asmáticos tienen perro vs 24% de los no asmáticos). Otras mascotas como gatos, aves y conejos o hámsters se encuentran en porcentajes similares en viviendas tanto de asmáticos como de no asmáticos. Aunque no alcanza significación estadística, podría parecer que el hecho de poseer una mascota tiene efecto protector frente a la presencia de asma, ya que, y de nuevo advirtiendo que no alcanzan significación estadística, las asociaciones presentan OR inferiores a 1, salvo para el caso del conejo/hámster. Encontramos bibliografía tanto a favor como en contra al posible efecto protector frente a las sibilancias al asma del hecho de convivir con mascotas. Un metaanálisis con datos sobre 11 estudios de cohortes europeos, publicado en 2012, examina la asociación entre la convivencia con diferentes tipos de mascota en los dos primeros años de vida y la presencia de síntomas asmáticos a la edad de 6-10 años. Concluye que no parece existir más ni menos riesgo de asma ni rinitis alérgica(284).

Otro metaanálisis sobre 32 estudios, que analiza la posible implicación de la convivencia de animales con pelo sobre el desarrollo de asma, concluye que la presencia de un gato en el hogar parece disminuir ligeramente el riesgo de asma, mientras que si es un perro, el riesgo aumenta también levemente. Los autores concluyen que no hay evidencias suficientes sobre el tema(285).

Un reciente estudio publicado en 2020, prospectivo, multicéntrico sobre más de 400 niños enrolados al nacer, investiga sucesivamente mediante 5 encuestas durante los 6

primeros años de vida, tanto la convivencia con mascotas como la presencia de síntomas asmáticos a lo largo de los años. Concluye que no existe efecto protector ni de riesgo en la convivencia con mascotas y el desarrollo de sibilancias y asma(286)

No hay que olvidar al analizar los datos en este tema, el posible factor de confusión de que los niños con asma alérgico puedan estar sensibilizados a epitelios de animal y por lo tanto no tendrán mascota. Incluso para niños no alérgicos, es posible que los padres de los niños asmáticos por precaución limiten el contacto del niño con animales y sobre todo en el ámbito doméstico(287).

Sobrepeso y sedentarismo

El exceso de peso es un gran problema de salud pública tanto en niños como en adultos desde hace ya varias décadas y se considera la gran epidemia de nuestro tiempo(288). Al recoger el peso y talla de más de 500 niños de Salamanca de 9-10 años, indirectamente estamos analizando la prevalencia de sobrepeso y obesidad. En nuestra cohorte, un 76.3% de los niños presenta normopeso, un 13.7% sobrepeso (12.9% varones y 14.5% mujeres) y un 9.8% obesidad (13.7% varones y 6.3% mujeres), siguiendo los criterios de la Obesity Task Force(154). Simplificando, uno de cada 4 niños presenta un exceso de peso.

Un estudio reciente, publicado en 2019, estudia la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de Castilla y León. Recogen datos de la historia clínica de 326 niños, una muestra inferior a la nuestra. A los 11 años, según los criterios de la OMS, un 25% de los niños y un 33% de las niñas presenta sobrepeso, y un 19.9% de los niños y 3.8% de las niñas obesidad(289). La ventaja de este estudio frente al nuestro es que el peso y talla está recogido de la historia clínica, mientras que en nuestro estudio, al igual que en el estudio ISAAC, está referido por los padres, con el consiguiente error que puede existir. A cambio, tienen un tamaño muestral muy inferior al nuestro. En este estudio la prevalencia de sobrepeso y obesidad es superior al nuestro, y como en nuestros datos la prevalencia de obesidad es muy superior en los chicos que en las chicas. Ellos afirman que a los 11 años se produce un pico de sobrepeso y obesidad que posteriormente disminuye algo.

En 2018 se publica la Encuesta Nacional de Salud de España 2017, con datos de sobrepeso y obesidad que, al igual que los de nuestro trabajo, han sido referidos por los padres. La prevalencia de obesidad para la población de 2 a 17 años es de 10.2% para los niños y 10.2% para las niñas, valores similares a los nuestros. La prevalencia sobrepeso-obesidad conjunta es de 28.7% para los niños y 28.4% para las niñas, también similar a la nuestra(121).

En un estudio sobre más de 2300 niños de Galicia de edad comparable a la de nuestro estudio (10-12 años) se ha reportado unas prevalencias superiores a las nuestras en cuanto a sobrepeso, pero inferiores en obesidad (29.9% y 7.2% respectivamente)(290) . Este estudio presenta el inconveniente de ser de hace 10 años. En 2018 se han publicado nuevos datos sobre población gallega de 6 a 15 años, confirmando un 24.9% de sobrepeso y 8.2% de obesidad(291).

También Canarias reporta cifras ligeramente más elevadas que las nuestras, con un 26.1% de los niños de entre 12 y 14 años por encima del percentil 85 de peso(292)

El estudio ALADINO (Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España) publica en el año 2013 los resultados de un gran estudio transversal sobre sobrepeso y obesidad de la población infantil (6-9 años) española según Comunidades y según los diferentes puntos de corte para considerar sobrepeso y obesidad. Reportan cifras de sobrepeso para los niños entre el 14.1% al 26.7%, y para las niñas del 13.8% al 25.7%. En cuanto a la obesidad, en niños varía la prevalencia del 11% al 20.9% y en niñas del 11.2 al 15.5%(293).

Al comparar la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños asmáticos y no asmáticos de nuestra muestra, se comprueba que el exceso de peso (percentil por encima del P 85) se encuentra en mayor medida en los pacientes asmáticos que en los no asmáticos (30% vs 23%), Existen numerosos estudios que consideran el sobrepeso y la obesidad un factor de riesgo para el asma y para el asma severo(73). Sin embargo, en nuestro trabajo no se demuestra significación estadística, quizás por el escaso número de pacientes asmáticos incluidos.

Un metaanálisis publicado en el año 2019 por Deng y cols, incluyendo 18 artículos y más de 73000 niños refleja en sus conclusiones que el sobrepeso y la obesidad son un

factor de riesgo significativo para el asma y las sibilancias, siendo más acusado el riesgo en las niñas(294). Otros metaanálisis publicados en la última década habían llegado a la misma conclusión. Chen y cols. concluyen que la incidencia de asma aumenta en un 20% en los niños con sobrepeso y se duplica en los niños obesos, con mayor influencia en los varones(295). Por su parte, Egan y cols. realizan un metaanálisis solamente a partir de estudios prospectivos, analizando la relación entre índice de masa corporal y diagnóstico médico de asma en menores de 18 años. Concluyen que tanto el sobrepeso como la obesidad son factor de riesgo para el asma, tanto para niños como para niñas(296).

Se han propuesto diversas teorías que explican la influencia de la obesidad sobre el asma, una de ellas es el efecto pernicioso del exceso de peso sobre la función pulmonar, como defiende Davidson y cols. En su estudio, relaciona inversamente el índice de masa corporal con los valores de función pulmonar mediante espirometría(297). Otra teoría se apoya en el efecto proinflamatorio crónico que produce a nivel sistémico la obesidad, y que se relacionaría con el desarrollo de asma(298).

Relacionado estrechamente con el sobrepeso y la obesidad se encuentra el sedentarismo, uno de los problemas de la forma de vida de las sociedades desarrolladas. El sedentarismo contribuye en gran manera a la morbilidad de nuestra sociedad, tanto por estar involucrado en la génesis de patologías crónicas como la ateromatosis o la hipertensión, como por empeorar la evolución de la mayoría de los procesos crónicos. Dentro de la Estrategia de Promoción de la salud y Prevención del SNS se encuentra como una de las líneas claves la promoción del ejercicio físico y evitar el sedentarismo, con especial énfasis en los menores de 15 años(299).

En nuestro estudio abordamos el sedentarismo mediante dos variables, las horas de ejercicio físico y las horas diarias de ocio sedentario, mediante pantallas.

En cuanto al ejercicio físico, recogemos las horas semanales que el niño realiza, excluidas las correspondientes a la asignatura de educación física en horario escolar, ya que todos los niños de nuestra muestra las realizan por igual y no las consideramos discriminativas. Un 14.5% de los niños de 9-10 años de Salamanca no realizan ningún tipo de ejercicio físico, y un 27.1% realizan menos de 2 horas semanales de actividad física. Teniendo en cuenta la recomendación de la OMS de que los niños realicen al menos una

hora de ejercicio físico diaria (aunque sí incluye el deporte escolar), solo un 7.1% de los niños de nuestra muestra cumplen dicha recomendación, realizando 7 horas o más de ejercicio semanal. Nuestros datos son congruentes con los publicados en la última Encuesta Nacional de Salud de 2018, que refleja que el 14% de la población infantil de 5 a 14 años ocupa su tiempo de ocio de manera totalmente sedentaria (17.4% de las niñas y 10.8% de los niños)(121).

En cuanto al tiempo diario dedicado a “ver pantallas” como forma de ocio sedentario, en nuestra muestra el 51.4% le dedica más de una hora diaria, y el 9.4% de los niños más de 2 horas diarias. Según la ENSE 2018, el 74% de la población de 1 a 14 años pasa a diario una hora o más de su tiempo libre frente a una pantalla.

En un estudio publicado en 2020 en que se analizan los hábitos de vida de niños españoles de 8 a 12 años, al objeto de validar un cuestionario de autocuidado, un 50% reconoce no hacer ejercicio físico regularmente y un 10% dice ver TV más de 3 horas al día(300). Asimismo, en un estudio trasversal sobre niños españoles (de Granada) de edad similar a la de nuestro trabajo, 53,2% de la población escolar tenía un nivel de actividad física regular o malo y un 66% invertía 2 o más horas al día en actividades sedentarias(301).

Nos planteamos si existen diferencias en el sedentarismo entre los niños asmáticos y no asmáticos. Si nos fijamos en el grupo de los niños asmáticos, es llamativo que un 20% de estos no realiza nada de ejercicio físico (vs un 13.9% de los no asmáticos). En cuanto al tiempo que dedican a ver pantallas, un 14% de los niños asmáticos le dedican más de 2 horas diarias, frente a un 8.5% de los no asmáticos. A pesar de estas diferencias llamativas, y pensamos que, debido al escaso número de niños asmáticos en nuestra muestra, las diferencias no alcanzan significación estadística. Existen otros estudios que corroboran que los niños con asma son más sedentarios que sus coetáneos sin asma y realizan menos ejercicio físico. Brockmann y cols en un trabajo publicado en el 2007 sobre niños chilenos de media de edad 9 años, comparan niveles de ejercicio físico en asmáticos y no asmáticos, y recogen horas semanales de ejercicio físico, al igual que en nuestro trabajo. Encuentran que el 88% de los asmáticos vs el 56% de los sanos realizan menos de 2 horas semanales de ejercicio físico. Concluyen que los padres de los niños asmáticos consideran un riesgo para sus hijos la práctica de ejercicio, por la posibilidad de una crisis de asma(302). El inconveniente de este trabajo es su escasa muestra, ya que son solo 81 niños en total (40 asmáticos) y a diferencia del nuestro incluye las horas de ejercicio físico escolar.

Otro estudio realizado en España, dentro de la metodología ISAAC, incluye niños navarros de 6-7 años y 13-14 años. Los autores determinan el sedentarismo recogiendo mediante encuesta si el niño realiza actividad física habitual y si ve más de 3 horas diarias de TV. Este estudio no encuentra diferencias ni asociación entre ninguna de las dos variables y la presencia de asma(303).

Antecedentes familiares de patología alérgica.

El gran estudio epidemiológico ISAAC tanto en su fase I como III señala, al igual que otros trabajos, a los antecedentes familiares de enfermedad alérgica como factores de riesgo de presentar asma(3, 115). El diseño de nuestro estudio diferencia la historia familiar de patología alérgica entre asma, rinitis, dermatitis y presencia de pruebas de alergia, a diferencia del ISAAC y otros trabajos que no lo discriminan. Asimismo, nuestros datos diferencian entre afectación materna, paterna o de un hermano.

A nivel de nuestra Comunidad Autónoma, la Encuesta Regional de Salud realizada en 2003, en su capítulo dedicado a prevalencia de enfermedades crónicas por diagnóstico médico, informa de un 11.8% de varones de entre 25 y 35 años y de 17.45% de mujeres de esa edad aquejados de patología alérgica.

Un 7.7% de las madres de nuestra cohorte declaran ser asmáticas, así como un 7.3% de los padres. Estas cifras son ligeramente superiores a las que refleja la encuesta nacional de salud de 2017, que cifra en alrededor del 5% los adultos españoles afectados por asma. Dado que la prevalencia de asma puede variar tanto de unas regiones a otras, hemos pretendido comparar el asma en población adulta de nuestra muestra con otras poblaciones similares, pero no existen prácticamente estudios de prevalencia de asma en poblaciones cercanas a Salamanca. Los datos más próximos se refieren a adultos de la Comunidad de Madrid, referidos al año 2013, en un estudio publicado en el año 2017 sobre evolución del asma en población de 18 a 64 años. En este estudio se considera como dato de asma el asma “autopercebido” por el individuo, recogido mediante cuestionario, al igual que en nuestro caso. Reporta una prevalencia de asma actual de 6.25% y de asma acumulada (que sería el equivalente a lo que mide nuestro cuestionario) del 13.4%, muy superior a la nuestra(304).

En cuanto a rinitis alérgica, el 19% de los padres y el 25% de las madres de los niños a los 10 años dicen tener síntomas compatibles con rinitis alérgica en el último año.

También se estudian los antecedentes de dermatitis atópica en los padres, y sorprende las cifras tan elevadas que reflejan las respuestas en nuestro estudio: el 5.5% de los padres y el 9.4% de las madres refieren en el cuestionario pasado a los 10 años tener síntomas de dermatitis atópica.

En cuanto a los antecedentes alérgicos en los hermanos, el 11.5% de los niños de la cohorte tiene un hermano con asma, el 15.4% con rinitis y el 13.6% con dermatitis. un 11.7% de los niños tiene un hermano con pruebas de alergia positivas.

Disponemos de los datos de los antecedentes de enfermedades alérgicas que esos padres comunicaron en la encuesta realizada al año de vida del niño. En ese momento un 3.8% de los padres y un 6.4% de las madres refirieron padecer asma, un 15% de los padres y un 16% de las madres presentaban rinitis alérgica y un 4.9% de los padres y 7.5% de las madres dermatitis alérgica. Como vemos, al comparar la evolución durante los 9 años transcurridos entre las dos encuestas, todos los porcentajes se han incrementado muy ligeramente para asma y dermatitis, mientras que ha aumentado sobre todo para rinitis en las mujeres. Esto parece en consonancia con el aumento en rinitis alérgica en todo el mundo(134, 139). Mientras que en los últimos años la prevalencia del asma parece haberse estabilizado, la prevalencia de rinitis alérgica está aumentando en todas las edades de la vida. No hemos comparado los datos de antecedentes de alergia en los hermanos referidos en los cuestionarios del año y de los 10 años, ya que no disponemos información sobre si se refieren a los mismos niños. En el cuestionario pasado al año de edad la información de los hermanos se refiere lógicamente a hermanos mayores, mientras que a los 10 años se recogen datos de hermanos en general, sin especificar si son los mismos hermanos mayores u otros que han nacido posteriormente.

Entre el grupo de niños asmáticos, los antecedentes familiares de patologías alérgicas son mucho más frecuentes que en población general, sobre todo en el caso de las madres. El 20% de las madres de niños asmáticos padece asma, el 46% rinitis y el 12% dermatitis atópica.

En el caso de los padres de los asmáticos también se observa mayor afectación de patologías alérgicas, aunque en menor medida que los valores maternos. Los padres de

niños asmáticos presentan asma en un 8%, rinitis en un 26% y dermatitis en un 4%; La prevalencia respecto a la muestra general es prácticamente igual para dermatitis y asma, y bastante superior para rinitis (26% en padres de asmáticos vs 19% en padres de la muestra en general).

En el análisis univariante se pone de manifiesto que la historia familiar de patología alérgica se asocia significativamente con síntomas de asma en la infancia. Para nuestra cohorte, el que la madre reportara en el cuestionario del año de vida padecer asma, rinitis alérgica o que un hermano presentara rinitis, supone un riesgo aumentado de presentar asma a los 10 años, con unas OR respectivamente de 2.7 para el asma materno, 3 para la rinitis materna y 4 para la rinitis en el hermano. Esto es congruente con los conocimientos actuales de asma, ya que los factores genéticos tienen una gran importancia en su patogenia. Uno de los principales factores de riesgo para el asma es la atopia, y esta es claramente una característica de base genética(68).

Al aplicar métodos multivariantes, se mantiene como factor independiente fuertemente asociado con una p inferior a 0.001, la rinitis materna, presentando una OR ajustada de 3.7 entre la rinitis materna reportada al año de vida y el asma del hijo a los 10 años de edad.

Cuando estudiamos los datos reportados a los 10 años de edad, aunque metodológicamente constituye un estudio transversal y no implica causalidad, el estudio univariante arroja que existe asociación significativa con la presencia de asma a los 10 años de edad y el tener una madre con asma (OR 3.6) o rinitis (OR 2.7). Asimismo, hay asociación significativa con la presencia de asma en un hermano (OR 2.4). El modelo multivariante sobre factores de riesgo recogidos a los 10 años asociados de forma independiente al asma a esa edad incluye como factor significativo la presencia de asma en hermano (aOR 2), mientras que el asma materno queda incluido en el modelo (aOR 2.2) pero con una p 0.070. Asumimos que la tendencia estadística a la significación es tan alta, que si la n de asmáticos fuera mayor podría adquirir significación estadística.

Sin embargo, no encontramos asociación significativa para la patología alérgica paterna. En algunos trabajos que estudian asociación de asma con antecedentes familiares de alergia diferencian entre materno y paterno al igual que nosotros. En el estudio de Wen publicado en el año 2015(227) reseñan una asociación entre asma infantil y asma en los progenitores, diferenciando por sexos tanto del niño como de los padres. Ellos encuentran

mayor asociación para los varones (OR 2.01) y sobre todo con el asma materno (OR 3.61), igual que nuestros datos. Destacan entre sus resultados, que la asociación para las niñas (OR 1.68) es mayor si es el padre el asmático (OR 4.36 para el padre vs 3.75 para la madre).

Arshad y cols. en el año 2005(228) también encuentra asociación entre el asma materno y paterno y asma en los niños escolares. En su estudio realiza un seguimiento prospectivo sobre 1456 niños hasta los 10 años de edad. Concluye que tanto los antecedentes familiares de asma, la atopia desde edad temprana y otros factores ambientales como la exposición al humo de tabaco y las infecciones pulmonares recurrentes influyen en el desarrollo de asma. No encuentra apenas diferencia entre si el asma lo presenta el padre (OR 2.30) o la madre (OR 2.26). En este trabajo a diferencia del nuestro, encuentran asociación tanto si el asma lo presenta el padre o la madre.

Sin embargo, otros estudios al igual que las conclusiones del ISAAC, no diferencian entre antecedentes maternos y paternos. Por ejemplo, en el estudio de Vial Dupuy, publicado en 2011, investigan factores de riesgo asociados a desarrollo de asma con el objetivo de la creación de un score simple para identificar niños en riesgo de asma severo. Ellos incluyen los antecedentes familiares de asma en ese *score*, con un riesgo duplicado de asma severa en los niños que los presenten (OR 2.4)(305) .

En el año 2014 van der Mark desarrolla otro *score* predictivo, esta vez en el ámbito de la pediatría de atención primaria. Sigue a una cohorte de niños alemanes desde el nacimiento. A los 6 años reporta una prevalencia de síntomas asmáticos de 42.7%, muy elevada en comparación con nuestra prevalencia y otros trabajos. En el *score* que proponen para predecir asma incluyen, entre otros factores, la historia familiar de asma o alergias, sin diferenciar entre materno o paterno ni entre tipo de afectación. Describen una asociación estadística con una OR de 1.54(306).

Un metaanálisis y revisión sistemática publicada en 2017 se enfoca sobre factores de riesgo precoces que se asocian al asma infantil. Concluye tras la inclusión de 17 estudios, que efectivamente parece haber un incremento del riesgo de desarrollo de asma en los niños, tanto en los preescolares como en la edad de 6 a 10 años, asociado a la historia familiar de asma entre otros factores de riesgo. Este estudio encuentra asociación además con el sexo varón, la dermatitis atópica, las sibilancias y la exposición a humo de tabaco. Informan de una “pooled-OR” de 2.20(307).

Múltiples índices predictivos como el Asthma Predictive Index o el recientemente publicado PARS incluyen entre sus criterios mayores la historia familiar(218, 220).

En conclusión, la historia familiar de asma o enfermedades alérgicas es un factor de riesgo consolidado para el desarrollo de asma.

6. FACTORES DE RIESGO PERINATALES ASOCIADOS A LOS DIFERENTES FENOTIPOS DE SIBILANCIAS.

Se ha escrito mucho sobre los diferentes fenotipos de sibilancias en la infancia y su relación con el asma. En una reciente revisión de Martínez del año 2019 afirma que esta relación se sustenta en la evidencia de que el asma puede iniciarse a cualquier edad, pero su mayor incidencia tiene lugar en los primeros cuatro años de vida(308), aunque es cierto que la ciencia tiene que acabar de perfilar la relación entre los diferentes cuadros de sibilancias infantiles y el asma. Estas sibilancias de los primeros años, que afectan a aproximadamente la mitad de la población infantil, seguramente son cuadros diferentes en su fisiopatología y su evolución, y por ello existen numerosos estudios que intentan agruparlas en fenotipos diferenciados, desde el clásico de Martínez y cols. sobre la cohorte de Tucson en 1995(93). Estos distintos fenotipos se asociarían a factores de riesgo diferentes lo que implica una etiopatogenia distinta. Grandes estudios poblacionales y de cohortes han aportado numerosos datos sobre estos diferentes factores asociados a los distintos fenotipos de sibilancias.

En nuestro trabajo diferenciamos las sibilancias infantiles en 3 fenotipos atendiendo a su evolución, y elegimos como corte los 3 años al igual que en la cohorte de Tucson para diferenciar entre la edad preescolar en que las sibilancias se asocian frecuentemente a procesos respiratorios banales y la edad escolar. Con los datos recogidos cuando los niños tenían un año dentro del estudio EISL analizamos la relación entre posibles factores de riesgo perinatales (tanto gestacionales como del primer año de vida) y los diferentes fenotipos de sibilancias.

Factores de riesgo para sibilancias precoces transitorias.

Las sibilancias precoces transitorias, aquellas que se inician y finalizan antes de los 36 meses de edad, se asocian según nuestros datos a los siguientes factores de riesgo: infecciones respiratorias en el primer año de vida y factores que favorecen dichas infecciones como son la existencia de hermanos mayores y la asistencia a guardería en los primeros 12 meses, factores indicativos de atopía familiar o personal, como presentar dermatitis atópica en el primer año de vida o la dermatitis atópica materna, u otros factores de riesgo como tener un padre fumador. La lactancia materna exclusiva al menos 3 meses se perfila como factor protector. Asimismo, es estadísticamente significativa la asociación de este fenotipo con el nacimiento por cesárea.

Los niños que tienen una neumonía en su primer año de vida tienen más riesgo de presentar sibilancias precoces transitorias, con una OR de 2.5. En el estudio EISL, que estudia factores de riesgo para sibilancias en el primer año de vida, ya se pone de manifiesto que las infecciones respiratorias son un factor de riesgo para presentar sibilancias(119), lo que es congruente con el conocimiento actual, ya que se asume que las sibilancias infantiles están asociadas en su mayoría a infecciones respiratorias(161), y de hecho, por consenso, al primer episodio de sibilancias de un lactante menor de 2 años se lo denomina bronquiolitis y se considera que su causa es infecciosa(186). Las infecciones respiratorias, sobre todo virales, parecen ser un factor de riesgo para el fenotipo de sibilancias transitorias. En nuestro estudio, asimismo, otros factores de riesgo asociados a este fenotipo son la presencia de hermanos mayores (OR 2.02) y la asistencia a guardería en el primer año. Estas dos variables son significativas tanto en el análisis univariante como en el modelo multivariante multinomial. Ambos factores en realidad traslucen el aumento de riesgo de sufrir procesos infecciosos de repetición en los primeros años de vida. Nuestros resultados son totalmente congruentes con otros estudios con mayor tamaño muestral e incluso diseños prospectivos.

Caudri y cols. realizan un trabajo prospectivo sobre la cohorte PIAMA con más de 2.700 niños, a los que clasifican en 4 fenotipos de sibilancias (tempranas transitorias/ de inicio intermedio/ persistentes/de inicio tardío). Utilizan la metodología ISAAC. Ellos también encuentran como factores de riesgo de sibilancias precoces transitorias la

asistencia a guardería y la existencia de hermanos mayores, al igual que nuestro estudio(181).

Rusconi y cols publican un estudio retrospectivo realizado sobre 16.300 niños italianos de 6-7 años, siguiendo también la metodología ISAAC. Definen igualmente que nosotros tres fenotipos de sibilancias, precoces transitorias, persistentes y de inicio tardío, pero ponen el corte para las sibilancias precoces transitorias en dos años de edad en lugar de en tres. Al igual que en nuestros datos, también describen la presencia de hermanos y la asistencia a guardería como factores de riesgo de sibilancias precoces transitorias(182).

Midodzi también publica un estudio prospectivo sobre más de 2700 niños canadienses a los que sigue desde el nacimiento hasta los 10 años. En este caso los autores definen 4 fenotipos de sibilancias (preescolares/ infantiles/ intermitentes/persistentes) y sitúan el corte de las sibilancias preescolares, que serían las equivalentes a las tempranas transitorias, en los 5 años. Al igual que en nuestro estudio, relacionan las sibilancias preescolares con las infecciones tempranas, la asistencia a guardería y la existencia de hermanos mayores(309).

La relación entre la asistencia a guardería, como facilitadora de infecciones respiratorias y las sibilancias precoces transitorias, está bien establecida por la literatura(310). En nuestra cohorte casi el 34% de los niños con sibilancias precoces transitorias han asistido a guardería en el primer año de vida, vs un 25% de los niños sin sibilancias. Sin embargo, aunque roza la significación estadística, no la alcanza. Un posible motivo es que no captamos todos los niños que realmente fueron a la guardería, sino solo los que acudieron antes de los 12 meses de vida. Dado que los sibilantes precoces transitorios son niños que han presentado sibilancias antes de los 3 años, hay posibilidad de que muchos de esos niños si hayan acudido a guardería, y presentado sibilancias, entre el año y los tres años. Algún estudio como el de Rusconi incluso asegura que la asistencia a la guardería puede ser un factor de riesgo para las sibilancias precoces transitorias y comportarse a la vez como factor protector frente a las sibilancias de inicio tardío(182). Los autores justifican estos resultados mediante la teoría de que la sobreexposición a infecciones de forma precoz podría modificar la respuesta inmune y proteger de enfermedades alérgicas. Otros estudios rebaten esta afirmación, y niegan un posible efecto protector de las infecciones tempranas sobre el desarrollo de asma, atopia ni otras enfermedades alérgicas(311). Un reciente metaanálisis del año 2020 investiga la relación

entre infecciones de vías bajas y el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas, y niega la relación entre infecciones virales y atopia(312).

La predisposición atópica, manifestada como dermatitis atópica en el primer año de vida, y el antecedente materno de dermatitis atópica, son también factores de riesgo de sibilancias precoces transitorias según nuestros datos (OR 2.53 para la dermatitis atópica del niño y OR 2.67 para la dermatitis materna), manteniéndose ambas significativas en el modelo multinomial. Estos resultados pueden resultar extraños, ya que esperábamos que la atopia, como factor de riesgo principal de asma, se asociara a las sibilancias persistentes y de inicio tardío, pero no a las sibilancias precoces transitorias, al igual que sucede en la cohorte de Tucson(93). Sin embargo, al revisar la literatura, en el estudio de Caudri la historia familiar de alergias se asocia a todos los fenotipos de sibilancias, incluido el de precoces transitorias(181); en el estudio de Midodzi la historia personal de alergia y también el antecedente de asma en los padres se asocia a las sibilancias preescolares, aunque la asociación es más fuerte para los persistentes(309); Rusconi y cols. encuentran asociación significativa de patología alérgica familiar (rinitis y asma tanto paterna como materna) con todos los fenotipos de sibilancias, incluyendo las sibilancias tempranas transitorias(182). Una posible explicación para la relación entre la presencia de alergia tanto personal como familiar y las sibilancias precoces transitorias sería que estos niños son realmente alérgicos que tienen riesgo de asma en la edad adulta. Esta hipótesis podría explicarse por una menor función pulmonar ya desde el nacimiento, como describe Martínez, y diversos estudios de seguimiento a largo plazo sobre niños con sibilancias precoces transitorias lo confirman(106, 313).

En nuestro estudio, tener un padre fumador en el primer año de vida es un factor de riesgo significativo para las sibilancias precoces transitorias. Sin embargo, no encontramos significación estadística para la madre fumadora, ni postnatal ni en el embarazo, a lo que probablemente contribuye el escasísimo número de madres fumadoras de nuestra muestra. Un 58% de los niños con sibilancias precoces transitorias tiene un padre fumador (vs el 24% de los niños sin sibilancias) El niño con un padre fumador tiene una OR de 1.66 para presentar sibilancias precoces transitorias, y similar en el modelo multinomial.

Tenemos la hipótesis de que el padre que fuma durante el primer año de vida es fácil que también haya fumado durante la gestación y por tanto el feto haya estado expuesto al humo de tabaco siendo la madre fumadora pasiva. Una revisión de la literatura del año

2004 recoge que la exposición a humo de tabaco tanto prenatal como postnatal se relaciona con sibilancias y efectos nocivos para la salud respiratoria y de otros tipos del niño(314).

En el estudio de Martínez, es factor de riesgo para el fenotipo de sibilancias precoces transitorias tener una madre fumadora(93). Este trabajo pone de manifiesto que estos niños tienen una vía aérea disminuida en relación a los demás, lo que podría ser una manifestación del efecto del humo durante la gestación. Algunos trabajos de investigación en animales demuestran que el humo de tabaco actúa intraútero, interfiriendo con el crecimiento fetal y produciendo hipoplasia pulmonar(315). Otro posible efecto del tabaco sobre el feto se relaciona con un bajo peso al nacimiento, lo que también diversos estudios han relacionado con sibilancias(314).

En el trabajo de Rusconi y cols. incluyen como factor de estudio en cuanto al tabaco únicamente el que la madre fume durante la gestación, y señalan que es factor de riesgo significativo tanto de sibilancias precoces transitorias como persistentes(182). Midodzi, que analiza el hábito de fumar de los padres en general (no especifica padre, madre ni en el embarazo), encuentra asimismo que este es un factor de riesgo para el fenotipo de sibilancias preescolares y también para persistentes(309). En cuanto al estudio de Caudri, ellos describen asociación entre la exposición gestacional al tabaco y las sibilancias precoces transitorias, pero no con la exposición a humo de tabaco postnatal. No encuentran asociación con el resto de los fenotipos(181).

En nuestro estudio, el nacimiento por cesárea se relaciona con mayor probabilidad de sibilancias precoces transitorias, con una OR de 1.64, y manteniendo su significación en el modelo multinomial. El trabajo de Midodzi también encuentra asociación entre las complicaciones perinatales y las sibilancias transitorias(309). La cesárea, al evitar el paso del feto por el canal del parto, puede causar una alteración del microbioma intestinal y tener repercusiones futuras sobre la respuesta inmune. Sin embargo, Caudri en su trabajo no encuentra asociación entre el nacimiento por cesárea y ningún fenotipo de sibilancias(181), y trabajos prospectivos que estudian en profundidad el efecto de las diferentes patologías obstétricas, no encuentran relación entre el nacimiento por cesárea con el asma(203, 236).

Y como último factor de riesgo a analizar en relación a las sibilancias tempranas transitorias, nuestros datos aportan que la lactancia materna exclusiva al menos 3 meses es un factor protector de este fenotipo de sibilancias, con una OR de 0.67, aunque la variable

no mantiene la significación en el modelo multivariante. Rusconi también encuentra ese efecto protector para el fenotipo de sibilancias transitorias, cuando la lactancia (no mide exclusiva) se prolonga más de los 6 meses(182). Caudri, asimismo, describe efecto protector de la lactancia para todos los fenotipos, si bien en su estudio solo tiene significación estadística para las sibilancias persistentes(181). La lactancia materna podría tener un papel en este fenotipo concreto de sibilancias por su efecto protector de las infecciones respiratorias de la primera infancia(67).

En conclusión, conocer los factores de riesgo de las sibilancias precoces transitorias puede tener un impacto considerable sobre la salud de la población, ya que es el fenotipo que afecta a mayor número de niños y alguno de sus factores de riesgo, como la asistencia a guardería, el fumar durante el embarazo, o la falta de lactancia materna, son modificables. Este fenotipo, aunque en general agrupa a niños que en su mayoría evolucionan bien, se ha descrito recientemente asociado a asma de inicio en la edad adulta(106) por lo que tendría gran interés en Salud Pública intentar disminuir en lo posible el número de niños que lo sufren, tanto por las repercusiones sobre la calidad de vida de los niños y sus padres en esos primeros años de vida como por su posible repercusión en la salud futura.

Factores de riesgo para sibilancias precoces persistentes.

Los factores de riesgo identificados en nuestro trabajo para el fenotipo de sibilancias precoces persistentes son diversas patologías gestacionales (prematuridad, nacimiento por cesárea, problemas de placenta, rotura prematura de membranas, uso de paracetamol durante la gestación), presentar eczema atópico o una neumonía en el primer año de vida, tener hermanos mayores y el hábito tabáquico tanto del padre como de la madre. De nuevo la lactancia materna se asocia significativamente con este fenotipo, como factor protector. Las madres de los niños con sibilancias precoces persistentes presentan en mayor porcentaje asma, rinitis alérgica y dermatitis alérgica que las madres de niños sanos, pero no alcanza significación estadística. El modelo de regresión multinomial confirma el aumento de riesgo para presentar este fenotipo asociado a la prematuridad, los problemas de placenta, el uso frecuente de paracetamol, el eczema y tener un padre fumador.

Entre los problemas de la gestación identificados como posibles factores de riesgo se encuentran los problemas de placenta, con una OR de 3.60, o la rotura prematura de membranas, con una OR de 2.19. Los niños con sibilancias precoces persistentes han nacido de forma prematura en un 18% de los casos vs un 6.4% de los niños sin sibilancias, y por cesárea en un 43% de los casos vs un 31% de los no sibilantes, lo que confiere una OR 3.20 para la prematuridad y OR 1.63 para el parto por cesárea, como factores de riesgo de sibilancias persistentes. También las madres de estos niños durante la gestación precisaron tomar más paracetamol que los sanos (22% vs 12%), con una OR de 1.99.

Existen numerosos datos en la literatura sobre la relación entre la patología prenatal y las sibilancias y el asma. La explicación podría estar en que las patologías prenatales influyen en la inmunomodulación del feto. El trabajo de Midodzi, al igual que el nuestro también describe la historia de complicaciones prenatales como factor de riesgo para las sibilancias persistentes, aunque en este trabajo no diferencian entre las distintas complicaciones(309). Algunos estudios, como el de Kero relacionan el parto por cesárea con un aumento de riesgo de asma atópica(316). Dos metaanálisis, uno publicado por Bager en 2008 y otro por Thavagnanam en 2007, concluyen que el parto por cesárea aumenta el riesgo de enfermedades alérgicas y asma(317, 318). Varios estudios experimentales han demostrado que el tipo de parto modifica la microbiota intestinal, y este podría ser el factor explicativo del aumento de riesgo de patologías alérgicas(319, 320). Mas establecida está la asociación de los síntomas asmáticos en los niños con las infecciones maternas durante la gestación, con la que nuestra variable toma de paracetamol durante la gestación, podría estar relacionada. El estudio de Calvani concluye que las infecciones durante la gestación aumentan el riesgo de asma en el niño(321). Sin embargo, Caudri en su estudio prospectivo no encuentra relación entre el nacimiento por cesárea y ninguno de los fenotipos de sibilancias(181). A pesar de todas las evidencias a favor, persisten dudas, muchos de los estudios publicados sobre factores de riesgo y fenotipos de asma, o bien no estudian, o bien no encuentran, relación entre los diferentes fenotipos de sibilancias de la infancia y las patologías gestacionales.

La presencia de eczema atópico en el primer año de vida, se constituye en nuestro trabajo como factor de riesgo de sibilancias precoces persistentes, tanto en el análisis univariante como en el modelo de regresión multinomial. Es una manifestación de atopia, y por tanto relacionada con el desarrollo de asma, ya que no hay que olvidar que los niños

con sibilancias persistentes tienen el mayor riesgo de presentar asma posteriormente, y la atopia es el principal factor de riesgo de asma. En nuestra cohorte, uno de cada cinco niños con sibilancias precoces persistentes presentó eczema atópico en su primer año de vida (vs 6% en niños sin sibilancias), lo que a nivel estadístico supone una OR de 3.8. Estos datos están en consonancia con lo publicado, ya desde el trabajo de Martínez con la cohorte de Tucson, en la que el eczema se relacionaba con las sibilancias persistentes con una OR de 2.4; Los autores relacionaban el fenotipo de sibilancias persistentes además con otros factores de atopia como son la rinitis alérgica y los antecedentes familiares de asma(93). Rusconi y cols en su estudio ya referido con anterioridad, afirman que el eccema es factor de riesgo de las sibilancias persistentes con una OR de 3.89, y también para los demás fenotipos, pero con menor fuerza de asociación para las sibilancias transitorias(182). Por su parte, Midodzi en su estudio con niños canadienses, encuentra una asociación con una OR de 4.7 para los niños con “alergia” y las sibilancias persistentes(309).

Aunque parece claro que las infecciones en la primera infancia se relacionan principalmente con el fenotipo de sibilancias precoces transitorias, en nuestro estudio el haber padecido una neumonía en el primer año de vida es un factor de riesgo para sibilancias precoces persistentes (OR 3.6), además de para transitorias. También aparece como factor de riesgo otra variable muy en relación a las infecciones precoces, el tener hermanos mayores (OR 1.65), aunque hay que destacar que ninguno de estos dos factores se mantiene en el modelo multinomial. Sin embargo, en la cohorte de Midodzi las infecciones respiratorias también son factor de riesgo de sibilancias persistentes, como en nuestro caso(309). Hay evidencias de que las infecciones respiratorias precoces, sobre todo si son tan graves como para requerir hospitalización, se asocian a sibilancias recurrentes y asma. En el estudio de Bacharier y cols., los niños ingresados por bronquiolitis por VRS presentan a los 7 años más riesgo de sibilancias recurrentes y asma(223). Jackson y cols. asimismo reportan que los niños con sibilancias por infección por rinovirus tienen más riesgo de sibilancias recurrentes a los 3 años y asma a los 6 años(79). Un metaanálisis sobre más de 82.000 niños publicado por Regnier concluye que los ingresos por VRS en la infancia temprana se asocian a asma y sibilancias tardías en la infancia(322). Una posible hipótesis relaciona las sibilancias por infecciones por rinovirus o VRS con una disminución de la función pulmonar que aumentaría el riesgo de asma y sibilancias persistentes, aunque está por determinar si es causa o consecuencia(78).

En nuestro análisis univariante, el hábito tabáquico de los padres en el primer año de vida del niño se constituye como factor de riesgo de que ese niño presente sibilancias precoces persistentes, tanto si el fumador es el padre (OR1.99) como la madre (OR 1.89). La regresión multinomial confirma el aumento de riesgo tanto de sibilancias precoces transitorias como persistentes si el padre es fumador. En el trabajo de Martínez el tener una madre fumadora se asociaba tanto con sibilancias transitorias como persistentes(93). Caudri en su estudio prospectivo, sin embargo, describe que fumar en el embarazo es factor de riesgo para todos los fenotipos de sibilancias pero el que los padres fumen en el primer año de vida no alcanza asociación estadística con ningún fenotipo(181). De Sario realiza un estudio retrospectivo sobre 2.100 niños italianos de 9-10 años, siguiendo la metodología ISAAC, con el objetivo de describir las características y factores de riesgo de los fenotipos de sibilancias transitorias, persistentes y de inicio tardío. Ellos describen como factor de riesgo de sibilancias persistentes tanto el que la madre fume durante la gestación como el que ambos padres fumen durante el primer año de vida del niño(156). Rusconi considera que tener una madre fumadora es factor de riesgo tanto de sibilancias precoces como persistentes(182).

Según nuestros datos, los antecedentes familiares de patología alérgica no alcanzan asociación significativa con presentar sibilancias persistentes, a pesar de que las madres de los niños de este grupo presentan asma, rinitis y dermatitis en mayores porcentajes que las madres de los niños sin sibilancias. La bibliografía apoya el hecho de que la patología familiar alérgica es un factor de riesgo claro para presentar sibilancias persistentes, aunque en nuestro trabajo no hallemos esa asociación, probablemente por el tamaño de la muestra. Martínez describe en 1995 para la cohorte de Tucson que el asma materno es factor de riesgo para las sibilancias persistentes y de inicio tardío y no para las transitorias, estableciendo que en estos dos fenotipos tiene mayor influencia la atopia y la carga genética de alergia(93). Caudri señala que el mayor factor de riesgo para las sibilancias persistentes es precisamente la historia familiar de alergia(181). De Sario, por su parte pone de manifiesto que tanto la historia personal como familiar de atopia y alergias son factor de riesgo para los fenotipos persistente y de inicio tardío(156).

En nuestro estudio la lactancia materna exclusiva al menos 3 meses vuelve a tener efecto protector sobre las sibilancias persistentes, de forma estadísticamente significativa, con una OR de 0.59. Sin embargo, en la regresión multinomial no aparece en el modelo. Su efecto protector sobre las sibilancias transitorias se explicaba fundamentalmente a partir

de la protección sobre las infecciones virales de la primera infancia, pero para explicar el efecto protector en niños mayores parece que esta explicación pueda quedarse corta. Ha sido muy discutido el papel de la lactancia materna sobre el asma, ya comentado en otra sección de este trabajo, pero está claro que existen múltiples evidencias en la literatura de que la lactancia materna es capaz de prolongar su efecto protector sobre las sibilancias y el asma más allá de los primeros años de vida. Caudri en su trabajo incluye como factor a estudio la lactancia materna al menos 12 semanas, similar al nuestro, y describe el mayor efecto protector de la lactancia sobre el fenotipo de sibilancias persistentes, con una protección al menos hasta los 8 años de edad(181). Las hipótesis que se barajan están en relación al efecto inmunomodulador de la lactancia materna y su acción sobre la microbiota intestinal, que a su vez es un importante determinante de la predisposición atópica(65, 231, 323).

Factores de riesgo para sibilancias de inicio tardío.

Los niños con sibilancias de inicio tardío han sido considerados tradicionalmente los “verdaderos asmáticos”(98). Es decir, niños con predisposición atópica que no han tenido sibilancias precoces condicionadas por infecciones respiratorias y que inician los síntomas asmáticos ya fuera de ese periodo de influencia de las infecciones virales. El primer episodio de sibilancias en un niño mayor de 2 años ya no recibe el nombre de “bronquiolitis”(180), lo que deja fuera de toda duda que ante ese episodio el medico no puede minusvalorarlo como causado por un contexto viral y con esperable buen pronóstico. Martínez, mediante la cohorte de Tucson describe que los principales factores de riesgo de este tipo de sibilancias de inicio tardía son la predisposición alérgica, tanto personal, caracterizada por presentar rinitis alérgica, como familiar, en su estudio manifestada como asma materno(93). Por otra parte, mediante el seguimiento de la cohorte de Tucson, se ha puesto de manifiesto que el riesgo de evolución a asma no solo se encuentra en el fenotipo de sibilancias de inicio tardío sino también en las sibilancias persistentes, como se demuestra en el trabajo publicado en Lancet en 2008 con el seguimiento de la cohorte hasta los 22 años de edad(106).

En nuestra cohorte, desgraciadamente, el número de niños con sibilancias de inicio tardío es muy escaso (28 niños, un 5.2% de la muestra total), por lo que la potencia para

encontrar significación estadística es escasa y es fácil que se hayan perdido asociaciones presentes si se hubiera contado con un mayor tamaño muestral. Según nuestro análisis, son factores de riesgo significativos de sibilancias de inicio tardío el sexo masculino y la patología alérgica materna (rinitis y dermatitis alérgica en la madre). El análisis multinomial confirma como factor de riesgo independiente el sexo masculino y la rinitis materna, teniendo en cuenta las limitaciones del pequeño tamaño muestral.

En nuestro estudio, el sexo masculino predomina tanto en el fenotipo persistente como en el de inicio tardío, si bien solo se alcanza significación estadística para las sibilancias de inicio tardío. Dentro de este grupo la diferencia entre sexos es muy acusada siendo varones casi 3 de cada 4 niños, con una OR de 2.7. Está bien establecido por la literatura que las sibilancias durante la infancia son más frecuentes en los varones, ya desde el primer año de vida, según corrobora el estudio EISL(119), y hasta la pubertad, en que la tendencia se iguala entre adolescentes de ambos sexos, y a partir de ese momento los síntomas asmáticos son más frecuentes en mujeres(324). Dado que el dimorfismo sexual en el asma ya es discutido en otro apartado, nos centramos en la relación del sexo con los diferentes fenotipos de sibilancias infantiles. Nuestros datos se comportan de forma similar al estudio de Martínez sobre la cohorte de Tucson. Ellos describen el sexo masculino como factor de riesgo para sibilancias de inicio tardío igual que nosotros, y no en sibilancias transitorias. A diferencia de nosotros, en su estudio el sexo masculino también se asocia a las sibilancias persistentes(93). Caudri describe que ser varón asocia el doble de riesgo de presentar sibilancias persistentes, pero para el fenotipo de inicio tardío al igual que para las sibilancias transitorias, aunque los varones presentan más riesgo, no alcanza significación estadística(181). Midodzi también describe que los varones tienen más riesgo de presentar sibilancias en todos sus fenotipos, pero el sexo solo se comporta como factor de riesgo con significación estadística para las sibilancias persistentes y no para su fenotipo de sibilancias de inicio escolar, que sería el equivalente a nuestro fenotipo de inicio tardío(309). Para De Sario, el sexo femenino es un factor protector para todos sus fenotipos de sibilancias, pero solo significativo, al igual que nosotros, para las sibilancias de inicio tardío(156).

En cuanto a los antecedentes familiares de patología alérgica, en nuestra cohorte la rinitis alérgica materna afecta a más de un tercio de los niños con sibilancias de inicio tardío (32% vs 15% en no sibilantes), la dermatitis alérgica materna es mucho más frecuente también en este grupo (14% vs 4% en no sibilantes) y el asma materno afecta a un 14% de las madres de este grupo vs un 6% de las madres de los no sibilantes. Alcanzan asociación

con significación estadística tanto la rinitis como la dermatitis materna, que se postulan como factores de riesgo de padecer sibilancias de inicio tardío (OR de 2.6 para la rinitis materna y de 3.7 para la dermatitis), aunque en el modelo multinomial solo se mantiene la rinitis. De manera similar a nuestros resultados, Caudri afirma en su estudio que los antecedentes familiares son el principal factor de riesgo las sibilancias de inicio tardío(181). Asimismo, en la cohorte de Tucson, los factores de riesgo para este fenotipo son la historia materna de asma además de la rinitis alérgica(93); es decir la predisposición alérgica tanto en la historia personal como familiar del niño. Midodzi reseña que el asma en cualquiera de los padres es factor de riesgo para las sibilancias de inicio en edad escolar, además de para su equivalente a las transitorias y las persistentes(309). Todos estos resultados son congruentes si se tiene en cuenta la relación de este fenotipo con el asma, y la relación bien establecida de la carga genética en esta(111).

Todos los estudios encaminados a determinar factores de riesgo tanto de fenotipos de sibilancias como de asma deben ir orientados en primer lugar a conocer mejor la enfermedad, ya que se pone claramente de manifiesto con la existencia de diferentes fenotipos, con distintos factores de riesgo asociados, y diferente evolución, que realmente el asma no es una única enfermedad sino un término “paraguas” de diversos procesos patológicos que debemos intentar comprender. Y en segundo lugar, y a nuestro modo de ver más importante, es importante conocer dichos factores de riesgo para poder actuar sobre aquellos que sean evitables. Desde este punto de vista parece destacable que puede actuarse evitando la exposición al humo de tabaco de los niños, tanto gestacional como en el primer año de vida, evitar en lo posible la asistencia precoz a la guardería y fomentando la lactancia materna. Por último, no hay que perder de vista que los estudios observacionales no pueden demostrar causalidad, sino que abren la puerta a investigaciones futuras.

7. LIMITACIONES Y VENTAJAS

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio ha sido la importante pérdida de muestra, ya que se han conseguido datos tan solo de aproximadamente la mitad de los niños que intervinieron en el estudio EISL. El tamaño muestral conseguido, 531 niños, es aceptable para determinar la prevalencia de sibilancias, que es el objetivo principal, pero

el análisis estadístico puede ser poco potente para poner de manifiesto diferencias significativas al comparar subgrupos cuyos tamaños son muy reducidos, por ejemplo, los que implican el contacto con determinados tipos de mascota o animales de granja, o al subgrupo de niños con sibilancias de inicio tardío...

El estudio de asociación del asma con factores de riesgo actuales es de naturaleza transversal y como tal presenta importantes limitaciones, por su imposibilidad de establecer relaciones causales; solo puede exponerse la relación existente.

Los síntomas reportados por los padres pueden tener sesgos, tanto de memoria, como de una correcta interpretación de lo que es una sibilancia. Sin embargo, se utilizan de manera sistemática en los estudios epidemiológicos y las preguntas utilizadas desde el estudio ISAAC han sido validadas.

Otra limitación es que no se realiza una medición de la exposición a los factores de riesgo, y que la exposición a algunos de ellos no son objetivos (por ejemplo, contaminación). Aunque se ha intentado cuantificar el riesgo de exposición, como al categorizar el contacto con animales, no es una medida objetiva.

Una limitación importante es que el momento del primer y último episodio de sibilancias es reportado por los padres, y por tanto susceptible de forma importante de un sesgo de memoria que puede afectar a la composición de los grupos de los diferentes fenotipos de sibilancias.

Una de los principales puntos fuertes de nuestro estudio es que las variables perinatales se recogieron cuando el niño tenía 12 meses. Este hecho hace que el análisis de la relación de dichas variables con las sibilancias posteriores pueda considerarse un estudio prospectivo, una gran ventaja respecto a otros estudios retrospectivos.

Consideramos que es una ventaja el que la encuesta a los 9-10 años haya sido pasada por un pediatra y no autoadministrada por los padres. Se disminuye el riesgo de pérdidas de datos y se pueden aclarar dudas a los padres al contestar el cuestionario, que podrían llevar a errores en el caso de que los padres lo rellenaran por ellos mismos.

Este trabajo ha sido llevado a cabo por pediatras de Atención Primaria de Salamanca. La investigación desde Atención Primaria es posible, y debe fomentarse y facilitarse, como uno de los derechos y deberes de los profesionales sanitarios.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. El 9.4% de los niños de 9-10 años de la provincia de Salamanca ha presentado síntomas asmáticos en los doce meses previos, y el 55.9% ha presentado sibilancias en alguna ocasión.
2. Se describen tres fenotipos de sibilancias según su evolución temporal: sibilancias precoces transitorias, que afectaron al 31.8% de los niños, sibilancias precoces persistentes en el 18.8% y sibilancias de inicio tardío, que afectaron al 5.3% de los niños.
3. El grado de control del asma parece mejorable en nuestra población infantil, lo que conlleva reagudizaciones frecuentes y afectación de la calidad de vida.
4. Aumentan el riesgo de presentar asma a los 9-10 años ciertos factores perinatales como son: las infecciones maternas durante la gestación, la presencia de un conejo o hámster en domicilio durante la gestación, presentar sibilancias en el primer año de vida, sobre todo si tienen relevancia clínica importante, presentar eczema atópico en el primer año de vida y tener una madre con asma o rinitis alérgica, o un hermano con rinitis. La lactancia materna exclusiva durante tres o más meses podría, por el contrario, tener un efecto protector sobre el asma.
5. Se asocian a la presencia de asma en niños de 9-10 años los siguientes factores de riesgo presentes en el momento del estudio: presentar rinitis y dermatitis atópica, la existencia de moho en domicilio, tener una madre con asma o rinitis alérgica y tener un hermano con asma.
6. La exposición precoz a infecciones, dada por la existencia de hermanos mayores, la asistencia temprana a guardería y haber padecido una neumonía precozmente aumentaron el riesgo de padecer sibilancias precoces transitorias, al igual que el parto por cesárea, presentar eczema y tener un padre fumador en el primer año de

vida. Diversas patologías gestacionales (principalmente la prematuridad o los problemas de placenta), presentar eczema atópico y el hábito tabáquico del padre o la madre en el primer año de vida, aumentaron el riesgo de padecer sibilancias precoces persistentes. El sexo masculino y los antecedentes maternos de patología alérgica aumentaron el riesgo de sibilancias de inicio tardío.

7. La lactancia materna exclusiva durante tres o más meses se comportó como factor protector tanto para sibilancias precoces transitorias como persistentes, si bien este punto no se confirmó en el análisis multivariante.
8. Actuar sobre factores evitables como el hábito tabáquico, la asistencia a guardería y fomentar la lactancia materna exclusiva podrían reducir las sibilancias precoces, mejorando la calidad de vida de las familias, evitando gasto sanitario y mejorando la salud futura.
9. Las patologías alérgicas son muy prevalentes en nuestro medio, con un 32% de los niños de 9-10 años refiriendo síntomas de rinitis alérgica. La comorbilidad de la rinitis y el asma es muy elevada, padeciendo rinitis más del 80% de los niños asmáticos estudiados. Los asmáticos inician los síntomas de rinitis alérgica de forma más precoz que los no asmáticos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-178.
2. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 1269-1278.
3. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 73-85.
4. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. National surveillance for asthma--United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56: 1-54.
5. Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM. Changing trends in asthma prevalence among children. *Pediatrics* 2016; 137: 1-7.
6. Fowler MG, Davenport MG, Garg R. School functioning of US children with asthma. *Pediatrics* 1992; 90: 939-44.
7. Koinis-Mitchell D, Kopel SJ, Farrow ML, et al. Asthma and academic performance in urban children. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2019; 122: 471-477.
8. Ferreira de Magalhães M, Amaral R, Pereira AM, et al. Cost of asthma in children: A nationwide, population-based, cost-of-illness study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 683-691.
9. Goh DY, Chew FT, Quek SC, et al. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and eczema in Singapore schoolchildren. *Arch Dis Child* 1996; 74: 131-5.
10. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr* 2007; 67: 253-73.
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2018). [Internet]. Consultado el 15 de junio de 2019. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
12. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2012; 67: 976-997.
13. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. Airway Inflammation in Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 798-803.
14. Warner SM, Knight DA. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 44-48.
15. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 128: 451-462.

16. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123: 417S-22S.
17. Ridao M. Asma y rinitis alérgica. En: de la Flor i Bru JB y MJ (ed) *Pediatría en Atención Primaria*, 4^o edición Ergon. Madrid, 2018, pp. 926-966.
18. Pérez-Yarza EGG, Villa JRR, Cobos N, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. 2009; 70: 3-11.
19. Xepapadaki P, Korovessi P, Bachert C, et al. Evolution of Airway Inflammation in Preschoolers with Asthma—Results of a Two-Year Longitudinal Study. *J Clin Med* 2020; 9: 187.
20. Ferraro V, Carraro S, Bozzetto S, et al. Exhaled biomarkers in childhood asthma: old and new approaches. *Asthma Res Pract* 2018; 4: 9.
21. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al. Genetics of Asthma and Hay Fever in Australian Twins. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1351-1358.
22. Xu X, Fang Z, Wang B, et al. A genomewide search for quantitative-trait loci underlying asthma. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1271-7.
23. Dizier M-H, Besse-Schmittler C, Guillaud-Bataille M, et al. Genome Screen for Asthma and Related Phenotypes in the French EGEA Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1812-1818.
24. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, et al. Asthma and atopy - a total genome scan for susceptibility genes. *Allergy* 2002; 57: 680-6.
25. Blakey J, Halapi E, Bjornsdottir US, et al. Contribution of ADAM33 polymorphisms to the population risk of asthma. *Thorax* 2005; 60: 274-276.
26. García-Sánchez A, Isidoro-García M, García-Solaesa V, et al. Genome-wide association studies (GWAS) and their importance in asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 601-608.
27. Tamari M, ShotaTanaka S, Hirota T. Genome-Wide Association Studies of Allergic Diseases. *Allergol Int* 2013; 62: 21-28.
28. Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, et al. Association between atopy and variants of the β subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994; 7: 125-130.
29. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448: 470-473.
30. Ponińska J, Samoliński B, Tomaszewska A, et al. Filaggrin Gene Defects Are Independent Risk Factors for Atopic Asthma in a Polish Population: A Study in ECAP Cohort. *PLoS One* 2011; 6: e16933.
31. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide Association between *GLCCI1* and Response to Glucocorticoid Therapy in Asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1173-1183.
32. Wu AC, Himes BE, Lasky-Su J, et al. Inhaled corticosteroid treatment modulates ZNF432

- gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 723-728.e3.
33. Park H-W, Dahlin A, Tse S, et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 664-669.e5.
 34. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-364.
 35. DeVries A, Vercelli D. Epigenetic Mechanisms in Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 Suppl 1: S48-50.
 36. Razin A. CpG methylation, chromatin structure and gene silencing-a three-way connection. *EMBO J* 1998; 17: 4905-8.
 37. Nightingale KP, O'Neill LP, Turner BM. Histone modifications: signalling receptors and potential elements of a heritable epigenetic code. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16: 125-36.
 38. Maatz H, van Heesch S, Kreuchwig F, et al. Epigenetics and Control of RNAs. En: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, pp. 217-237.
 39. Chaturvedi P, Tyagi SC. Epigenetic mechanisms underlying cardiac degeneration and regeneration. *International Journal of Cardiology* 2014; 173: 1-11.
 40. Ramadas RA, Sadeghnejad A, Karmaus W, et al. Interleukin-1R antagonist gene and pre-natal smoke exposure are associated with childhood asthma. *Eur Respir J* 2007; 29: 502-8.
 41. Almqvist C, Worm M, Leynaert B, et al. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA² LEN review. *Allergy* 2008; 63: 47-57.
 42. Yang IA, Fong KM, Zimmerman P V, et al. Genetic susceptibility to the respiratory effects of air pollution. *Thorax* 2008; 63: 555-563.
 43. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Effect of 17q21 Variants and Smoking Exposure in Early-Onset Asthma. *N Engl J Med* 2008; 359: 1985-1994.
 44. Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, et al. Rapid DNA Methylation Changes after Exposure to Traffic Particles. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 572-578.
 45. Qi C, Xu CJ, Koppelman GH. The role of epigenetics in the development of childhood asthma. *Expert Review of Clinical Immunology* 2019; 15: 1287-1302.
 46. Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89: 97-102.
 47. Rinas U, Horneff G, Wahn V. Interferon-gamma production by cord-blood mononuclear cells is reduced in newborns with a family history of atopic disease and is independent from cord blood IgE-levels. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 60-4.
 48. De Luca G, Olivieri F, Melotti G, et al. Fetal and early postnatal life roots of asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23 Suppl 3: 80-3.

49. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, et al. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 811-7.
50. Infante-Rivard C. Young maternal age: a risk factor for childhood asthma? *Epidemiology* 1995; 6: 178-80.
51. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, et al. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1258-68.
52. Frischer T, Kuehr J, Meinert R, et al. Risk factors for childhood asthma and recurrent wheezy bronchitis. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 771-5.
53. Simoes MC, Inoue Y, Natsunaga NY, Carvalho MR, et al. Recurrent wheezing in preterm infants: prevalence and risk factors. *J Pediatr (Rio J)* 2019; 95: 720-727.
54. Tollånes MC, Moster D, Daltveit AK, et al. Cesarean Section and Risk of Severe Childhood Asthma: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* 2008; 153: 112-116.e1.
55. Ly NP, Ruiz-Pérez B, Onderdonk AB, et al. Mode of delivery and cord blood cytokines: a birth cohort study. *Clin Mol Allergy* 2006; 4: 13.
56. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109-17.
57. Allan K, Devereux G. Diet and Asthma: Nutrition Implications from Prevention to Treatment. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 258-268.
58. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years. *JAMA* 2016; 315: 362.
59. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0186657.
60. Castro-Rodriguez JA, Ramirez-Hernandez M, Padilla O, Pacheco-Gonzalez RM, Pérez-Fernández V, Garcia-Marcos L. Efecto de los alimentos y la dieta mediterránea durante el embarazo y los primeros años de vida sobre la respiración sibilante, la rinitis y la dermatitis en preescolares. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 400-9.
61. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax* 2008; 63: 507-13.
62. Shaheen SO, Northstone K, Newson RB, et al. Dietary patterns in pregnancy and respiratory and atopic outcomes in childhood. *Thorax* 2009; 64: 411-7.
63. Bédard A, Northstone K, Henderson AJ, et al. Maternal intake of sugar during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700073.
64. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: Is prevention possible? *The Lancet* 2015; 386: 1075-85.
65. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104: 38-53.

66. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-7.
67. Miliku K, Azad MB. Breastfeeding and the developmental origins of asthma: Current evidence, possible mechanisms, and future research priorities. *Nutrients* 2018; 10: 995.
68. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, et al. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1139-45.
69. Sennhauser FH, Kühni CE. Prevalence of respiratory symptoms in Swiss children: is bronchial asthma really more prevalent in boys? *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 161-6.
70. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Frontiers in immunology* 2018; 9: 2997.
71. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661-6.
72. Ekström S, Magnusson J, Kull I, et al. Body Mass Index Development and Asthma Throughout Childhood. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 255-63.
73. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1169-1179.
74. Sin DD, Jones RL, Man SFP. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1477-81.
75. Torrent M, Sunyer J, Garcia R, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 446-53.
76. Thorne PS, Kulhánková K, Yin M, et al. Endotoxin Exposure Is a Risk Factor for Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1371-1377.
77. Belanger K, Gent JF, Triche EW, et al. Association of indoor nitrogen dioxide exposure with respiratory symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 297-303.
78. Guilbert TW, Singh AM, Danov Z, et al. Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 532-8.e1-10.
79. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, 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.
80. García-García ML, Calvo C, Falcón A, et al. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 585-91.
81. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet (London, England)* 2008; 372: 1049-57.
82. Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy asthma*

- Proc* 2008; 29: 1-6.
83. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, et al. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505-11.
 84. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681-8.
 85. McBride JT. The Association of Acetaminophen and Asthma Prevalence and Severity. *Pediatrics* 2011; 128: 1181-1185.
 86. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet (London, England)* 2008; 372: 1039-48.
 87. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2015; 100: 81-9.
 88. Fu L-S, Lin C-HC-C, Wei C-Y, et al. Risk of acute exacerbation between acetaminophen and ibuprofen in children with asthma. *PeerJ* 2019; 7: e6760.
 89. Sordillo JE, Scirica C V, Rifas-Shiman SL, et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 441-8.
 90. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, et al. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infect Immun* 2005; 73: 30-8.
 91. Marra F, Lynd L, Coombes M, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2006; 129: 610-8.
 92. Wilensky DS, Slater PE, Bar-Haim Y. Unusually high incidence of wheezing-associated respiratory illness in an Israeli town. *Trop Geogr Med* 1986; 38: 110-2.
 93. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
 94. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *Br Med J* 1969; 4: 321-5.
 95. Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, et al. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. *Eur Respir J* 2016; 47: 499-509.
 96. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110.

97. Martinez FD. Epidemiology of wheezing in infants and preschool children. En: Dunitz M (ed) *Wheezing disorders in the preschool child*. New York, 2003, pp. 1-19.
98. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946-952.
99. Martinez FD. Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children. *Pediatrics* 2002; 109(2Suppl): 362-7.
100. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, et al. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003; 22: 767-71.
101. Colicino S, Munblit D, Minelli C, et al. Validation of childhood asthma predictive tools: A systematic review. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 410-418.
102. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, et al. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 1/2 years. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1473-1484.
103. Gaga M, Zervas E, Humbert M. Targeting immunoglobulin E in non-Atopic asthma: Crossing the red line? *European Respiratory Journal* 2016; 48: 1538-1540.
104. Campo P, Rodríguez F, Sánchez-García S, et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 76-88.
105. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
106. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, et al. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; 372: 1058-1064.
107. Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 848-855.
108. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes - How Should They Guide Evaluation and Treatment? *J allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 901-908.
109. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107-1119.
110. Fitzpatrick AM, Bacharier LB. One step forward, 2 steps back: The enigma of preschool wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1734-1735.
111. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, et al. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15025.
112. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018; 31: 44-55.
113. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 650-658.

114. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002; 20: 1071-9.
115. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
116. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24: 406-12.
117. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601605.
118. Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martín B, et al. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 164-71.
119. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, et al. International study of wheezing in infants: Risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 878-888.
120. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes Españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 659-666.
121. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud España (ENSE) 2017. 2018. [Internet]. Consultado el 15 de junio de 2019. Disponible en <http://www.mscbs.gov.es>.
122. Villa-Asensi JR. Aspectos clínicos y diagnóstico diferencial de las sibilancias en el lactante. En: Villa-Asensi JR (ed) *Sibilancias en el lactante*. Ed. Luzán, 2005.
123. Sánchez-Bahillo M, García-Marcos L, Pérez-Fernández V, et al. Trends in asthma mortality in Spain from 1960 to 2005. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 123-8.
124. Blasco Bravo AJ, Pérez-Yarza EG, Lázaro y de Mercado P, et al. Cost of childhood asthma in Spain: a cost evaluation model based on the prevalence. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74: 145-53.
125. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, et al. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 659-66.
126. Pellegrini-Belinchón, J. Ruano J, Ortega C. *PulmiAsma. Diagnóstico y tratamiento del asma en la edad pediátrica*. 2016. Ed Reigjofre.
127. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, et al. [Time trends and geographical variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinitis in 6-7-year-old children from eight areas of Spain according to the ISAAC]. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62:

229-36.

128. Pacheco-Gonzalez RM, Mallol J, Solé D, et al. Factors associated with the time to the first wheezing episode in infants: a cross-sectional study from the International Study of Wheezing in Infants (EISL). *NPJ Prim care Respir Med* 2016; 26: 15077.
129. Alvarez-Alvarez I, Niu H, Aguinaga-Ontoso I, et al. Prevalence and risk factors for wheezing in infants in the region of Pamplona, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 415-21.
130. Junta de Castilla y Leon. Estadística. [Internet]. Consultado 1 de junio de 2019. Disponible en: <https://estadistica.jcyl.es/web/es/estadistica.html>.
131. Ibáñez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in Alergológica 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 Suppl 2: 61-8.
132. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014; 69: 17-27.
133. van der Hulst AE, Klip H, Brand PLP. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 565-569.
134. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: S43-70.
135. Ojeda P, Ibáñez M, Olaguibel J, et al. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28: 321-329.
136. Bhattacharyya N. Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. *Laryngoscope* 2011; 121: 1830-3.
137. Cardell L-O, Olsson P, Andersson M, et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis—a national Swedish population-based questionnaire study. *npj Prim Care Respir Med* 2016; 26: 15082.
138. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltsev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-334.
139. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1049-1062.
140. Westman M, Stjärne P, Asaranoj A, et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 403-8.
141. Pinart M, Keller T, Reich A, et al. Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Archives of Allergy and Immunology* 2017; 172: 224-235.
142. Pols DHJ, Wartna JB, Moed H, et al. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*

2016; 34: 143-50.

143. Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, de los Santos G, et al. Multimorbidities of Pediatric Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19: 13.
144. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol* 2016; 43: 1117-1145.
145. Mayba JN, Gooderham MJ. Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg* 2017; 21: 227-236.
146. von Kobyletzki L, Svensson Å, Apfelbacher C, et al. Factors that predict remission of infant atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 389-94.
147. Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine* 2015; 73: 311-318.
148. Shaker M, Murray RGP, Mann JA. The ins and outs of an 'outside-in' view of allergies. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30: 1.
149. Mallol J, García-Marcos L, Aguirre V, et al. The international study of wheezing in infants: Questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 44-50.
150. Martín V. *Evolucion de las sibilancias en los diez primeros años de vida*. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia. 2015.
151. Pellegrini-Belinchón J, Lorente-Toledano F, Galindo-Villardón P, et al. Factors associated to recurrent wheezing in infants under one year of age in the province of Salamanca, Spain: Is intervention possible? A predictive model. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 393-9.
152. Pellegrini-Belinchón J. *Epidemiología de las sibilancias en el primer año de vida. Estudio multicéntrico*. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. 2012.
153. Garcia-Marcos L, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M, et al. Validity of parent-reported height and weight for defining obesity among asthmatic and nonasthmatic schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139: 139-145.
154. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *Br Med J* 2000; 320: 1240-1243.
155. Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax* 2007; 62: 503-8.
156. De Sario M, Domenicantonio R Di, Corbo G, et al. Characteristics of early transient, persistent, and late onset wheezers at 9 to 11 years of age. *J Asthma* 2006; 43: 633-638.
157. Fajardo-Gutiérrez A. Measurement in epidemiology: Prevalence, incidence, risk, impact measures. *Rev Alerg Mex* 2017; 64: 109-120.
158. Orejas Rodríguez-Arango G, Martínez JF. Medidas de frecuencia, asociación e impacto en investigación aplicada. *An Esp Pediatr*. 1998; 49: 313-20.

159. Cerda J, Vera C, Rada G. Odds ratio: Aspectos teóricos y prácticos. *Rev Med Chil* 2013; 141: 1329-1335.
160. Andrade C. Understanding relative risk, odds ratio, and related terms: As simple as it can get. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: e857-e861.
161. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies - Wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2008; 97: 5-11.
162. Serebrisky D, Wiznia A. Pediatric asthma: A global epidemic. *Annals of Global Health* 2019; 85:6.
163. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 609-616.
164. López-Silvarrey-Varela A, Pérttega-Díaz S, Rueda-Esteban S, et al. Prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma de Galicia (España) y sus variaciones geográficas. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 274-282.
165. Alfonso J, Pérez S, Bou R, et al. Asthma prevalence and risk factors in school children: The RESPIR longitudinal study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Epub ahead of print noviembre de 2019. DOI: 10.1016/j.aller.2019.06.003.
166. Zallo NÁ, Grima FG, Aguinaga-Ontoso I, et al. Study of prevalence and association between asthma symptoms and obesity in the pediatric population of Pamplona. *Nutr Hosp* 2014; 30: 519-525.
167. Elizalde-Beiras I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence of Asthma in Children and Adolescents in a Rural Area. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 460-461.
168. Instituto Nacional de Estadística. Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución padecidas en los últimos 12 meses y diagnosticadas por un médico en población infantil según sexo y comunidad autónoma. Población de 0 a 14 años. 2018. [Internet]. Consultado el 10 de abril de 2020. Disponible en <https://www.ine.es>.
169. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: Variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010; 65: 1004-1009.
170. Garcinuño AC, Gandarillas IM, Cobo Ruisánchez Á, et al. Early patterns of wheezing in asthmatic and nonasthmatic children. *Eur Respir J* 2013; 42: 1020-1028.
171. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 723-728.
172. Carey MA, Card JW, Voltz JW, et al. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2007; 18: 308-313.
173. Mohammad HR, Belgrave D, Kopec Harding K, et al. Age, sex and the association between skin test responses and IgE titres with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 313-319.

174. Wijga A, Tabak C, Postma DS, et al. Sex differences in asthma during the first 8 years of life: The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 275-277.
175. Fu L, Freishtat RJ, Gordish-Dressman H, et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 898-907.
176. Barranco Sanz P, Del Cuvillo Bernal A, Delgado Romero J, et al. Spanish guideline on the management of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 1-92.
177. Schatz M, Camargo CA. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2003; 91: 553-558.
178. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 75-80.
179. Mallol J. Asma del lactante: actualización. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2017; 28: 37-44.
180. García-Marcos L, Sanchez-Solis M, Bosch Giménez V. Epidemiología e historia natural de sibilancias en el lactante. En: Villa Asensi JR (ed) *Sibilan*. Madrid: Luzán SA, 2005.
181. Caudri D, Savenije OE, Smit HA, et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1395-1405.
182. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617-1622.
183. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 72-77.
184. Moth G, Vedsted P, Schiøtz PO. Identification of asthmatic children using prescription data and diagnosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 605-611.
185. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *The Lancet* 2017; 389: 211-224.
186. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474-e1502.
187. Casares-Alonso I, Cano-Garcinuño A, Blanco-Quirós A, et al. Anti-asthmatic prescription variability in children according to age. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 383-391.
188. Bianchi M, Clavenna A, Bonati M. Inter-country variations in anti-asthmatic drug prescriptions for children. Systematic review of studies published during the 2000-2009 period. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 929-936.
189. Suárez-Castañón C, Modroño-Riaño G, Solís-Sánchez G. Variabilidad e idoneidad del tratamiento antiastmático en pediatría de atención primaria. *Aten Primaria* 2017; 49: 263-270.
190. Gracia, C. García Vera, I. Moneo Hernández, J.A. Castillo Laita, J. Ruiz Barranco C.

- Asthma drugs prescription profile in Primary Care Pediatrics. *Rev Pediatr Aten Primaria*; 12.
191. Furu K, Skurtveit S, Langhammer A, et al. Use of anti-asthmatic medications as a proxy for prevalence of asthma in children and adolescents in Norway: A nationwide prescription database analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 693-698.
 192. Zuidgeest MGP, Van Dijk L, Smit HA, et al. Prescription of respiratory medication without an asthma diagnosis in children: A population based study. *BMC Health Serv Res* 2008; 8:16.
 193. Khaled LA, Ahmad F, Brogan T, et al. Prescription medicine use by one million Canadian children. *Paediatr Child Health* 2001; 8: 6A-56A.
 194. Puig-Junoy J, Pascual-Argenté N. Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review. *Rev Esp Salud Publica* 2017; 91: e201703025.
 195. Boussoffara L, Keskes Boudawara N, Loukil M, et al. Contrôle de l'asthme et qualité de vie. *Rev Pneumol Clin* 2017; 73: 225-230.
 196. Bellin MH, Osteen P, Kub J, et al. Stress and Quality of Life in Urban Caregivers of Children With Poorly Controlled Asthma: A Longitudinal Analysis. *J Pediatr Heal Care* 2015; 29: 536-546.
 197. Randolph C. Modifiable risk factors for suboptimal control and controller medication underuse among children with asthma. *Pediatrics* 2009; 124: S143-S143.
 198. Deliu M, Fontanella S, Haider S, et al. Longitudinal trajectories of severe wheeze exacerbations from infancy to school age and their association with early-life risk factors and late asthma outcomes. *Clin Exp Allergy* 2020; 50: 315-324.
 199. Deliu M, Yavuz TS, Sperrin M, et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the disease heterogeneity. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 39-47.
 200. Harris K, Mosler G, Williams SA, et al. Asthma control in London secondary school children. *J Asthma* 2017; 54: 1033-1040.
 201. Herrera AM, Cavada G, Mañalich J. Pediatric asthma hospitalization in Chile: 2001-2014. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88: 602-607.
 202. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, et al. National trends in hospital admissions for asthma exacerbations among pediatric and young adult population in Spain (2002-2010). *Respir Med* 2014; 108: 983-991.
 203. Kashanian M, Mohtashami SS, Bemanian MH, et al. Evaluation of the associations between childhood asthma and prenatal and perinatal factors. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 137: 290-294.
 204. Jedrychowski W, Perera F, Maugeri U, et al. Wheezing and asthma may be enhanced by broad spectrum antibiotics used in early childhood. concept and results of a pharmacoepidemiology study. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 189-195.

205. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: A birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 827-832.
206. Van Putte-Katier N, Uiterwaal CSPM, De Jong BM, et al. The influence of maternal respiratory infections during pregnancy on infant lung function. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 945-951.
207. Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clinical Science* 1998; 95: 115-128.
208. Goksör E, Thengilsdottir H, Alm B, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2011; 100: 1567-1571.
209. Xu B, Pekanen J, Jarvelin MR, Olawn P HA. Maternal Infections in Pregnancy and the Development of Asthma Among Offspring - PubMed. *Int J Epidemiolo* 1999; 28: 723-727.
210. Jaakkola JJK, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Preterm delivery and asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 823-830.
211. Been J V, Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001596.
212. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Parslow RC. Effects of birth weight and growth on childhood wheezing disorders: findings from the Born in Bradford Cohort. *BMJ Open* 2015; 5: e009553.
213. Carter JH, Woolcott CG, Liu L, et al. Birth weight for gestational age and the risk of asthma in childhood and adolescence: A retrospective cohort study. *Arch Dis Child* 2019; 104: 179-183.
214. Zeng P, Yu X, Zhou X. Birth weight is not causally associated with adult asthma: results from instrumental variable analyses. *Sci Rep* 2019; 9: 7647.
215. Eldeirawi K, Kunzweiler C, Combs AMT, et al. In utero exposure to pets is abociated with asthma and wheezing in Mexican American children. *J Asthma* 2016; 53: 374-381.
216. Tun HM, Konya T, Takaro TK, et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infants at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome* 2017; 5: 40.
217. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, et al. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Current Allergy and Asthma Reports* 2019; 19: 22.
218. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
219. Caudri D, Wijga A, A. Schipper CM, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 903-10.

220. Biagini Myers JM, Schauburger E, He H, et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1803-1810.e2.
221. Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 111-8.
222. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, et al. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: Predictive factors for asthma in a six-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 418-425.
223. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 91-100.
224. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 386-392.
225. Guia española para el manejo del asma (GEMA) 5.0 2020. [Internet]. Consultado el 1 de julio de 2020. Disponible en <https://www.gemasma.com>.
226. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 655-662.
227. Wen HJ, Chiang TL, Lin SJ, et al. Predicting risk for childhood asthma by pre-pregnancy, perinatal, and postnatal factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 272-279.
228. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, et al. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127: 502-508.
229. Binns C, Lee M, Low WY. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia-Pacific J Public Heal* 2016; 28: 7-14.
230. Brown A. Breastfeeding as a public health responsibility: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2017; 30: 759-770.
231. Oddy WH. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Ann Nutr Metab* 2017; 70: 26-36.
232. Van Odijk J, Kull I, Borres MP, et al. Breastfeeding and allergic disease: A multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 58: 833-843.
233. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, et al. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 1153-67.
234. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: A longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-907.
235. Guilbert TW, Stern DA, Morgan WJ, et al. Effect of breastfeeding on lung function in

- childhood and modulation by maternal asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 843-848.
236. Kim A, Lim G, Oh I, et al. Perinatal factors and the development of childhood asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2018; 120: 292-299.
 237. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: Findings of a prospective birth cohort study. *Br Med J* 1999; 319: 815-819.
 238. Watanabe J ichi, Tanaka K, Nagata C, et al. Breastfeeding duration is inversely associated with asthma in Japanese children aged 3 years. *J Asthma* 2018; 55: 511-516.
 239. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015; 46: 622-639.
 240. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA 2LEN survey in Europe. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2012; 67: 91-98.
 241. Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, et al. Epidemiology of Physician-Diagnosed Allergic Rhinitis in Childhood. *Pediatrics* 1994; 94: 895-901.
 242. Huurre TM, Aro HM, Jaakkola JJK. Incidence and prevalence of asthma and allergic rhinitis: A cohort study of Finnish adolescents. *J Asthma* 2004; 41: 311-317.
 243. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
 244. Castillo JA, Navarro A, Quirce S, et al. Prevalencia y características de la rinitis en pacientes asmáticos de las consultas de atención primaria, alergología y neumología en España (estudio AIR). *Med Clin (Barc)* 2011; 136: 284-289.
 245. Rondón C, Bogas G, Barrionuevo E, et al. Nonallergic rhinitis and lower airway disease. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 72: 24-34.
 246. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 864-879.
 247. Suárez-Varela MM, García-Marcos Alvarez L, Kogan MD, et al. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. ISAAC PhASE III. *Int J Biometeorol* 2008; 52: 833-840.
 248. Morales Suárez-Varela MM, Álvarez LGM, Díaz CG, et al. Prevalencia de dermatitis atópica y factores nutricionales en niños de 6-7 años. *Aten Primaria* 2007; 39: 355-360.
 249. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *Journal of Investigative Dermatology* 2017; 137: 26-30.
 250. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatologic*

Clinics 2017; 35: 283-289.

251. Civelek E, Şahiner Ü, Yüksel H, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: A national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 270-277.
252. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Parslow RC. Incidence and Burden of Wheezing Disorders, Eczema, and Rhinitis in Children: findings from the Born in Bradford Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016; 30: 594-602.
253. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S773-80.
254. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S791-6.
255. Dixon AE. Rhinosinusitis and asthma: The missing link. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009; 15: 19-24.
256. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 863-869.
257. Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: A cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 280-285.
258. Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J* 2019; 12: 100069.
259. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-425.
260. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects - Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 301-304.
261. Howard E, Orhurhu V, Huang L, et al. The Impact of Ambient Environmental Exposures to Microbial Products on Asthma Outcomes from Birth to Childhood. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19: 59.
262. Kennedy K, Allenbrand R, Bowles E. The Role of Home Environments in Allergic Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57: 364-390.
263. Institute of Medicine (US) Committee on Damp Indoor Spaces and Health. *Damp Indoor Spaces and Health*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004.
264. Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air* 2007; 17: 284-296.
265. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, et al. Residential Dampness and Molds and the Risk of Developing Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2012; 7: e47526.

266. Cai J, Li B, Yu W, et al. Household dampness-related exposures in relation to childhood asthma and rhinitis in China: A multicentre observational study. *Environ Int* 2019; 126: 735-746.
267. Oluwole O, Kirychuk SP, Lawson JA, et al. Indoor mold levels and current asthma among school-aged children in Saskatchewan, Canada. *Indoor Air* 2017; 27: 311-319.
268. Lawson JA, Dosman JA, Rennie DC, et al. Relationship between indoor environment and asthma and wheeze severity among rural children and adolescents. *J Agromedicine* 2009; 14: 277-85.
269. Crawford JA, Rosenbaum PF, Anagnost SE, et al. Indicators of airborne fungal concentrations in urban homes: understanding the conditions that affect indoor fungal exposures. *Sci Total Environ* 2015; 517: 113-24.
270. Rosenbaum PF, Crawford JA, Anagnost SE, et al. Indoor airborne fungi and wheeze in the first year of life among a cohort of infants at risk for asthma. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010; 20: 503-515.
271. Visser CAN, Garcia-Marcos L, Eggink J, et al. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 149-56.
272. Cavaleiro Rufo J, Madureira J, Paciência I, et al. Indoor fungal diversity in primary schools may differently influence allergic sensitization and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 332-339.
273. Medrek SK, Kao CC, Yang DH, et al. Fungal Sensitization Is Associated with Increased Risk of Life-Threatening Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1025-1031.e2.
274. Baxi SN, Sheehan WJ, Sordillo JE, et al. Association between fungal spore exposure in inner-city schools and asthma morbidity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122: 610-615.e1.
275. Mueller-Rompa S, Janke T, Schwaiger K, et al. Identification of fungal candidates for asthma protection in a large population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 72-78.
276. Kilpeläinen, Terho, Helenius, et al. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 201-208.
277. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: A cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-1133.
278. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, et al. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1829-1834.
279. Campbell B, Raherison C, Lodge CJ, et al. The effects of growing up on a farm on adult lung function and allergic phenotypes: An international population-based study. *Thorax* 2017; 72: 236-244.
280. Campbell BE, Lodge CJ, Lowe AJ, et al. Exposure to «farming» and objective markers of

- atopy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 744-757.
281. Lampi J, Canoy D, Jarvis D, et al. Farming environment and prevalence of atopy at age 31: prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 987-93.
 282. Fall T, Lundholm C, Örtqvist AK, et al. Early exposure to dogs and farm animals and the risk of childhood asthma. *JAMA Pediatr* 2015; 169: e153219.
 283. Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 265-272.
 284. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. *PLoS One* 2012; 7: e43214.
 285. Takkouche B, González-Barcala FJ, Etminan M, et al. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: A meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2008; 63: 857-864.
 286. Taniguchi Y, Yamazaki S, Michikawa T, et al. Associations of dog and cat ownership with wheezing and asthma in children: Pilot study of the Japan Environment and children's study. *PLoS One* 2020; 15: e0232604.
 287. Bertelsen RJ, Carlsen KCL, Granum B, et al. Do allergic families avoid keeping furry pets? *Indoor Air* 2010; 20: 187-195.
 288. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-781.
 289. Yáñez-Ortega JL, Arrieta-Cerdán E, Lozano-Alonso JE, et al. Prevalence of overweight and obesity in child population. A study of a cohort in Castile and Leon, Spain. *Endocrinol Diabetes y Nutr (English ed)* 2019; 66: 173-180.
 290. Vázquez FL, Díaz O, Pomar C. Prevalence of overweight and obesity among preadolescent schoolchildren in Galicia, Spain. *Child Care Health Dev* 2010; 36: 392-395.
 291. Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Leis R, et al. Excess weight and abdominal obesity in Galician children and adolescents. *An Pediatr* 2018; 89: 302-308.
 292. Henríquez Sánchez P, Doreste Alonso J, Laínez Sevillano P, et al. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en adolescentes canarios. Relación con el desayuno y la actividad física. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 606-610.
 293. Pérez-Farinós N, López-Sobaler AM, Dal Re MA, Villar C, Labrado E, Robledo T, Ortega RM. The ALADINO Study: A National Study of Prevalence of Overweight and Obesity in Spanish Children in 2011. *Biomed Res Int*; 2013: 163687.
 294. Deng X, Ma J, Yuan Y, et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes* 2019; 14: e12532.

295. Chen YC, Dong GH, Lin KC, et al. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2013; 14: 222-231.
296. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr* 2013; 13: 121.
297. Davidson WJ, Mackenzie-Rife KA, Witmans MB, et al. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 1003-1010.
298. Gupta S, Lodha R, Kabra SK. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr* 2018; 85: 887-892.
299. Ministerio de Sanidad SS e IP. Implementación local de la Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. Salud pública 2020. [Internet]. Consultado el 1 de abril de 2020. Disponible en <http://www.mscbs.gov.es>.
300. Urpí-Fernández AM, Zabaleta-del-Olmo E, Tomás-Sábado J, et al. Adapting and validating a questionnaire to measure the self-care practices in healthy child population residing in Spain. *Aten Primaria* 2020; 52: 297-306.
301. Rodriguez MC, Romero JAG. Hábitos alimentarios y de actividad física en escolares de la provincia de Granada. *NURE Inv [Internet]* 2013; 10: 8. Consultado el 15 de mayo de 2020. Disponible en <https://www.nureinvestigacion.es/OJS/index.php/nure/article/view/666>.
302. Brockmann V. P, Caussade L. S, Holmgren P. NL, et al. Actividad física y obesidad en niños con asma. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78: 482-488.
303. Elizalde-Beiras I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Factors associated with asthma in children and adolescents in rural areas of Navarre (Spain). *Aten Primaria* 2018; 50: 332-339.
304. Lopez Pereira P, Gandarillas Grande A, Diez Gañan L, et al. Evolution of Asthma Prevalence and Sociodemographic and Health Factors Associated in Madrid Region (1996-2013). *Rev Esp Salud Publica* 2017; 91: 1-14.
305. Vial Dupuy A, Amat F, Pereira B, et al. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: The persistent Asthma predictive score. *J Asthma* 2011; 48: 1015-1021.
306. van der Mark LB, van Wonderen KE, Mohrs J, et al. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: Development of a clinical asthma prediction score. *Prim Care Respir J* 2014; 23: 52-59.
307. Bao Y, Chen Z, Liu E, et al. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Allergy and Asthma Rep* 2017; 17: 85.
308. Martinez FD. Childhood Asthma Inception and Progression: Role of Microbial Exposures, Susceptibility to Viruses and Early Allergic Sensitization. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2019; 39: 141-150.

309. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, et al. Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life. *Respirology* 2008; 13: 537-545.
310. Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 156-161.
311. Caudri D, Wijga A, Scholtens S, et al. Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 491-496.
312. Kenmoe S, Kengne-Nde C, Modiyinji AF, et al. Association of early viral lower respiratory infections and subsequent development of atopy, a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2020; 15: e0231816.
313. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253-1258.
314. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and Postnatal Environmental Tobacco Smoke Exposure and Children's Health. *Pediatrics* 2004; 113: 1007-1015.
315. Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, et al. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: A morphometric analysis. *Pediatr Res* 1985; 19: 408-412.
316. Kero J, Gissler M, Grönlund M-M, et al. Mode of Delivery and Asthma – Is There a Connection? *Pediatr Res* 2002; 52: 6-11.
317. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic diseases: Meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 634-642.
318. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629-633.
319. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 948-55.
320. Lowe AJ, Williamson E, Bråbäck L, et al. The mediating effect of microbial colonization on the effect of cesarean section delivery. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 584-5.
321. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, et al. Infectious and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and nonatopic asthma in children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2004; 59: 99-106.
322. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: Systematic review and meta-analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2013; 32: 820-826.
323. Lee-Sarwar KA, Kelly RS, Lasky-Su J, et al. Integrative analysis of the intestinal metabolome of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 442-454.
324. Nicolai T, Pereszlenyiova-Bliznakova L, Illi S, et al. Longitudinal follow-up of the

changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: Role of delayed manifestation in girls. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 280-283.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1



ESTUDIO SOBRE SALUD RESPIRATORIA DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

Nombre y apellidos del niño/a _____

Dirección: _____ Ciudad: _____

Teléfono: _____ Nombre del Pediatra del niño: _____

Centro de Salud al que pertenece el niño: _____

1. Fecha de hoy	DIA	MES	AÑO

2. Fecha de nacimiento del niño/a	DIA	MES	AÑO

3. Persona que rellena la encuesta (madre=1, padre=2, otra= 3, madre y padre=4)

4. Sexo de su hijo/a (niño=1, niña=2)

5. Edad de su hijo/a (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) m

6. ¿Cuánto pesó su hijo/a al nacer? (menos de 1500 gramos=1, de 1500 a 1999 gramos=2, de 2000 a 2499 gramos=3, de 2500 a 3499 gramos=4, más de 3500 gramos=5, no lo recuerdo=6)

7. ¿Cuánto pesa su hijo/a actualmente? (en kilogramos, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) kg

8. ¿Cuánto midió su hijo/a al nacer? (en centímetros, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) cm

9. ¿Cuánto mide su hijo/a actualmente? (en centímetros, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) cm

10. Raza o etnia de su hijo/a (blanca=1, gitana=2, norteafricana=3, subsahariana=4, india hispanoamericana=5, asiática=6, otra=7)

11. ¿Nació su hijo/a en España? (sí=S, no=N)

11.1. Si ha respondido "NO", ¿en qué país nació su hijo/a? (por favor escríbalo en el recuadro) País

12. Lugar de nacimiento del padre (España=1, Europa, excepto España=2, África=3, América del Norte=4, América del Sur y Central=5, Asia=6, Australia/Oceanía=7)

13. Lugar de nacimiento de la madre (España=1, Europa, excepto España=2, África=3, América del Norte=4, América del Sur y Central=5, Asia=6, Australia/Oceanía=7)

14. ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) ...

15. ¿Cuántos episodios de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si nunca ha tenido pitos marque "00") e

16. ¿A qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho? (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si nunca ha tenido pitos marque "00") m

17. Cuando su hijo/a tiene pitos en el pecho ¿Suele comenzar por un resfriado normal? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3)

18. ¿Se le han desencadenado o empeorado a su hijo/a los pitos en el pecho al moverse más (gatear, correr..) o al enfadarse o reír? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3)	1 2 3
19. Los pitos en el pecho de su hijo/a ¿afectan a la alimentación del niño/a? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3)	1 2 3
20. Los pitos en el pecho de su hijo/a ¿limitan las actividades diarias de los padres del niño/a? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3)	1 2 3
21. Los pitos en el pecho de su hijo/a ¿han modificado la vida familiar? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3)	1 2 3
22. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con medicamentos inhalados para dilatarle los bronquios (broncodilatadores) en nebulizaciones o inhalaciones? Ejemplo: Ventolin, Terbasmin, Berodual, Berotec, etc. (sí=1, no=2, ns/nc=3)	1 2 3
23. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con corticoides inhalados? Ejemplo: Flixotide, Becloasma, Pulmicort, Flunisol, Inhalacor, Budesonida, Becotide, Pulmictan, Ribujet, etc. (sí=1, no=2, ns/nc=3) ..	1 2 3
24. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con otros medicamentos como antileucotrienos (Singulair) o ketotifeno (Zasten, Ketasma)? (sí, tomó antileucotrienos=1, sí, tomó ketotifeno=2, sí, tomó ambos medicamentos=3, no=4, no sabe=5) ..	1 2 3 4 5
25. En los primeros 12 meses de vida ¿cuántas veces se ha despertado usted por la noche debido a la tos con ahogos o silbidos/pitos en el pecho de su hijo/a? (nunca=1, raras veces (menos de 1 vez al mes)=2, algunas veces (algunas semanas en algunos meses)=3, frecuentemente (dos o más noches por semana, casi todos los meses)=4)	1 2 3 4
26. En los primeros 12 meses de vida, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho tan importantes como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencias? (sí=S, no=N)	S N
27. En los primeros 12 meses de vida, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho tan importantes que usted notara que su hijo/a tenía mucha dificultad para respirar y se ahogaba? (sí=S, no=N)	S N
28. ¿Ha estado su hijo/a hospitalizado por pitos, silbidos o ahogos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida? (no=0, 1 vez=1, 2 veces=2, 3 veces=3, 4 veces=4, 5 veces=5, 6 veces=6, 7 veces=7, 8 veces=8, 9 o más veces=9)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
29. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que su hijo/a tiene asma? (sí=S, no=N)	S N
30. ¿Ha tenido su hijo/a neumonía o bronconeumonía en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N)	S N
31. ¿Ha estado su hijo/a hospitalizado por neumonía o bronconeumonía en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N)	S N
32. ¿Ha tenido su hijo/a, en sus primeros 12 meses de vida, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de la boca y la nariz y excepto en el área del pañal? (sí=S, no=N)	S N
33. ¿Fuma la madre (o tutora) del niño/a actualmente? (sí=S, no=N)	S N
33.1. ¿Cuántos cigarrillos al día fuma la madre (o tutora) del niño/a? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalas también en el recuadro. Si no fuma marque "00")	_ _ cig 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
34. ¿Fuma el padre (o tutor) del niño/a actualmente? (sí=S, no=N)	S N
34.1. ¿Cuántos cigarrillos al día fuma el padre (o tutor) del niño/a? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalas también en el recuadro. Si no fuma marque "00")	_ _ cig 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
35. ¿Fumó la madre del niño durante el embarazo del niño/a? (sí=S, no=N)	S N
35.1. Si responde "Sí" marque en qué trimestre, puede marcar varias respuestas (1º trimestre=1, 2º trimestre=2, 3º trimestre=3)	1 2 3
36. ¿Cuántos de los que viven en la casa fuman cigarrillos, incluyendo a los padres?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
37. ¿Tiene asma el padre del niño/a? (sí=S, no=N)	S N
38. ¿Tiene asma la madre del niño/a? (sí=S, no=N)	S N
39. ¿Tiene asma algún hermano/a del niño/a? (sí=S, no=N)	S N
40. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) el padre del niño/a? (sí=S, no=N)	S N
41. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) la madre del niño/a? (sí=S, no=N)	S N
42. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) algún hermano/a del niño/a? (sí=S, no=N)	S N
43. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) el padre del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N)	S N
44. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) la madre del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N)	S N
45. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) algún hermano/a del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N)	S N
46. ¿Se le han realizado al padre del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1; sí, y mostró alergia=2; sí, pero no mostró alergia=3)	1 2 3

47. ¿Se le han realizado a la madre del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1; sí, y mostró alergia=2; sí, pero no mostró alergia=3) 1 2 3

48. ¿Se le han realizado a algún hermano/a del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1; sí, y mostró alergia=2; sí, pero no mostró alergia=3) 1 2 3

49. ¿Ha ido su hijo/a a la guardería en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) S N

50. ¿A qué edad comenzó su hijo/a a ir a la guardería? (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no ha ido todavía a una guardería marque "00") m 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

51. ¿Con qué frecuencia ha ingerido su hijo/a cualquiera de los siguientes productos (NO elaborados en casa) durante sus primeros 12 meses de vida?: yogur, flan, natillas, petit suisse, patatas fritas envasadas, mermeladas, chocolate, refrescos, zumos de sobre, en brick o botella, néctar, etc.. (nunca=1, una vez al mes=2, una vez por semana=3, todos los días de la semana=4) 1 2 3 4

52. En la casa que vive el niño/a, ¿qué tipo de combustible se usa, predominantemente, para la calefacción? (electricidad=1, gas central=2, estufa de gas=3, queroseno=4, carbón=5, madera=6, otra=7). 1 2 3 4 5 6 7

53. En la casa que vive el niño/a, ¿qué tipo de combustible se usa, predominantemente, para cocinar? (electricidad=1, gas=2, queroseno=3, carbón=4, madera=5, otra=6) 1 2 3 4 5 6

54. ¿Tiene aire acondicionado en la casa que vive el niño/a? (sí=S, no=N) S N

55. De las siguientes mascotas, marque las que tenía en su casa cuando nació su hijo/a (no tenía mascotas=1, perro=2, gato=3, aves=4, conejo/hamster=5, otra=6) 1 2 3 4 5 6

56. De las siguientes mascotas, marque las que tiene actualmente en la casa que vive el niño/a (no tengo mascotas=1, perro=2, gato=3, aves=4, conejo/hamster=5, otra=6) 1 2 3 4 5 6

57. La casa en la que vive el niño/a, ¿está enmoquetada? (sí=S, no=N) S N

58. La casa en la que vive el niño/a, ¿tiene baño completo (lavabo, inodoro, ducha/bañera) en el interior? (sí=S, no=N) S N

59. La cocina de la casa en la que vive el niño/a (el lugar donde se prepara la comida) ¿está dentro de la casa? (sí=S, no=N) S N

60. ¿Tiene teléfono (fijo o móvil) en la casa en la que vive el niño/a? (sí=S, no=N) S N

61. Marque, por favor, el nivel de educación alcanzado por la madre del niño/a (educación básica, primaria o ninguna (8 años o menos)=1, educación media o secundaria incompleta (9-11 años)=2, educación media o secundaria completa y superior (12 y más años)=3, educación universitaria=4) 1 2 3 4

62. ¿Cuántos meses alimentó a su hijo/a exclusivamente con leche materna (sin leches adaptadas, cereales, zumos de frutas u otros alimentos como papillas, etc.. ? (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no le dió leche materna marque "00") m 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

63. ¿Cuántos resfriados (estornudos, tos, moquillo nasal como agua, con o sin fiebre) ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no ha tenido resfriados marque "00") r 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

64. ¿Cuántos meses tenía su hijo/a cuando se resfrió por primera vez? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no se ha resfriado nunca marque "00") m 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

65. ¿Considera usted que su hijo/a vive en una zona con contaminación atmosférica (humos de fábricas, tráfico intenso de vehículos, etc..) (sí=S, no=N) S N

65.1. Si ha respondido "SI", marque lo que considere oportuno (mucho=1, moderado=2, poco=3) 1 2 3

66. ¿Hay moho (hongos) o manchas de humedad en la casa que vive el niño/a? (sí=S, no=N) S N

67. ¿Tiene su hijo/a las vacunas correspondientes a su edad completas? (sí=S, no=N) S N

68. Número de hermanos/as que tiene su hijo/a (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no tiene hermanos marque "00") h 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

69. ¿Cuántas personas, adultos y niños, viven en total en la casa en la que vive el niño/a actualmente ? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) p 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

70. Ocupación del padre (directivos, administradores, licenciados=1, otros directivos téc. medios, diplomados=2, cuadros intermedios, administrativos=3, trabajadores manuales cualificados=4, trabajadores manuales semicualificados=5, trabajadores no cualificados=6, otros casos, mal especificados=7, actualmente no trabaja=8) 1 2 3 4 5 6 7 8

71. Ocupación de la madre (directivos, administradores, licenciados=1, otros directivos téc. medios, diplomados=2, cuadros intermedios, administrativos=3, trabajadores manuales cualificados=4, trabajadores manuales semicualificados=5, trabajadores no cualificados=6, otros casos, mal especificados=7, actualmente no trabaja=8) 1 2 3 4 5 6 7 8

72. Edad de la madre del niño (en años, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) a 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

73. ¿Qué se utiliza, predominantemente, en la cocina de la casa en la que vive el niño/a para freír?
(aceite de oliva=1, mantequilla=2, margarina=3, otro tipo de aceite=4)

1 2 3 4

74. Durante el embarazo de su hijo/a, ¿con qué frecuencia comió o bebió lo siguiente?
(nunca u ocasionalmente=1, una o dos veces por semana=2, tres o más veces por semana=3, no lo comió por intolerancia o alergia=4, no sabe=5)

	Nunca Ocasión.	1-2 veces sem.	3 o más sem.	Alergia	NS
74.1. Carne (ternera, pollo, cordero, conejo, cerdo, ...)	1	2	3	4	5
74.2. Hamburguesas cocinadas en casa	1	2	3	4	5
74.3. Comida rápida: 74.3.1. Pizzas precocinadas, platos precocinados	1	2	3	4	5
74.3.2. Hamburguesas en burgers, perritos, etc..	1	2	3	4	5
74.3.3. Frituras: croquetas, palitos merluza, etc..	1	2	3	4	5
74.4. Pescado blanco	1	2	3	4	5
74.5. Pescado azul	1	2	3	4	5
74.6. Fruta fresca/zumo natural	1	2	3	4	5
74.7. Verdura fresca	1	2	3	4	5
74.8. Ensaladas	1	2	3	4	5
74.9. Verdura cocinada	1	2	3	4	5
74.10. Legumbres	1	2	3	4	5
74.11. Cereales, incluido pan	1	2	3	4	5
74.12. Pasta	1	2	3	4	5
74.13. Arroz	1	2	3	4	5
74.14. Mantequilla	1	2	3	4	5
74.15. Margarina	1	2	3	4	5
74.16. Frutos secos, o mantequilla de cacahuete/avellana	1	2	3	4	5
74.17. Patatas cocinadas en casa (incluidas patatas fritas)	1	2	3	4	5
74.18. Patatas fritas de bolsa y snacks (gusanitos, fritos, etc...)	1	2	3	4	5
74.19. Leche	1	2	3	4	5
74.20. Yogur	1	2	3	4	5
74.21. Huevos	1	2	3	4	5
74.22. Bollería industrial, galletas	1	2	3	4	5
74.23. Bebidas con alcohol	1	2	3	4	5
74.24. Bebidas gaseosas	1	2	3	4	5

75. ¿Durante cuánto tiempo en total tomó la madre del niño/a anticonceptivos orales antes de quedarse embarazada del niño/a al que se refiere este cuestionario?
(nunca=0, menos de 1 año=1, de 1 a 3 años=2, de 4 a 6 años=3, más de 6 años=4)

0 1 2 3 4

76. Durante el embarazo del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿con qué frecuencia tomó la madre del niño paracetamol (termalgín, gelocatil, etc...)? (nunca o menos de 1 vez al mes=1, de 1 a 4 veces al mes=2, más de 1 vez a la semana=3)

1 2 3

76.1. Si tomó alguna vez paracetamol durante el embarazo ¿porqué causa lo hizo?
(cefalea/migraña=1, fiebre=2, dolor muscular=3, otra causa=4)

1 2 3 4

77. Durante el embarazo y parto del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿tuvo alguna de las siguientes complicaciones? Por favor, responda "SÍ" o "NO" en cada caso (sí=S, no=N)

77.1. Hipertensión S N
77.2. Amenaza de aborto S N
77.3. Infecciones S N
77.4. Diabetes gestacional S N
77.5. Mala presentación S N
77.6. Rotura prematura de aguas. S N
77.7. Problemas de la placenta S N

77.8. Sufrimiento fetal, hipoxia.. S N
77.9. Prematuridad S N
77.10. Vueltas de cordón S N
77.11. Trauma obstétrico en el niño S N
77.12. Forceps, ventosa S N
77.13. Cesárea S N

ANEXO 2

Encuesta telefónica sobre sibilancias en niños de 9-10 años. Hoja de recogida de datos.

Nombre y apellidos: _____

Centro de Salud o Pediatra del estudio EISL: _____

Teléfono de contacto: _____

Fecha de la llamada: _____

Número identificador: _____

-
-
1. Persona que responde la encuesta 1. madre 2. padre 3. Otra
 2. Edad _____ años
 3. ¿Cuánto pesa su hijo? _____ kg
 4. ¿Cuánto mide su hijo? _____ cm
-
-
5. ¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho **en los últimos 12 meses**? Si=1 No=0
 6. ¿Cuántos episodios de silbidos o pitos ha tenido **en los últimos 12 meses**? _____
 7. **En el último año**, los pitos en el pecho de su hijo, ¿limitaron las actividades diarias de los padres del niño/a? No=0 Sí=1 Nunca ha tenido pitos=2
 8. **En los últimos 12 meses**, los pitos en el pecho de su hijo/a, ¿han **modificado la vida familiar**?
No=0 Si, un poco=1 Si, mucho=2 Nunca ha tenido pitos=3
 9. ¿A qué **edad** tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho (en meses)? _____
 10. Si tuvo pitos y ya no tiene, a qué edad dejó de tener su hijo/a silbidos o pitos en el pecho? (en meses) _____
 11. Cuántas veces ha estado su hijo/a **hospitalizado** por silbidos/pitos en el pecho en su vida? _____
 12. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con medicamentos inhalados para dilatarle los bronquios (broncodilatadores) en nebulizaciones o inhalaciones? Ejemplo: Ventolín, Salbutamol, Terbasmin...
No=0 Sí=1 No sabe=2
 13. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con corticoides inhalados? Ejemplo: Flixotide, Seretide, Pulmicort, Budesonida, Pulmictan, Symbicort ...
No=0 Si, solo en crisis=1 Si, diariamente a temporadas=2 No sabe=3
 14. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con corticoides orales? Ejemplo: Estilsona, Prednisona...
No=0 Si, solo en crisis=1 Si, a diario en temporadas=2 No sabe=3
 15. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con montelukast? Ejemplo: Singulair, Pluralais
No=0 Si=1 No sabe=2
-
-
16. ¿Recuerda cuantas veces en **el último año** su hijo ha tenido que tomar corticoide oral (estilsona o prednisona)? _____

17. Durante este **último año**, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho de su hijo/a tan importantes como para tener que ingresar en el hospital? No =0 Sí = 1
18. ¿Cuántas veces su hijo ha tenido que dejar de correr o hacer ejercicio porque le ha dado la tos o silbidos en el pecho **en el último mes**? _____
-
19. ¿Ha tenido su hijo/a en **el último año síntomas alérgicos en la nariz** (estornudos, moco, picor, congestión) **o en los ojos** (picor, lagrimeo, enrojecimiento), sin estar resfriado o con infección respiratoria?
No=0 Sí = 1
20. ¿A qué edad comenzaron esas molestias de rinoconjuntivitis? (años) _____
21. ¿Ha tenido su hijo/a **dermatitis atópica en el último año**, diagnosticado por un pediatra?
No = 0 Sí= 1
22. En una semana normal de la vida de su hijo/a, ¿**Cuántas horas por semana** hace su hijo un ejercicio lo suficientemente vigoroso como para que su respiración se acelere (ej. fútbol, natación)? _____
23. En una semana normal, **cuántas horas al día** (24 h) dedica su hijo a ver televisión y/o jugar con videoconsolas, ordenador o algún tipo de pantalla? _____
24. ¿Ha tenido su hijo **contacto con animales de granja** en los últimos 12 meses? No=0 Si=1
25. Caballos No=0 Sí=1
26. Vacas No=0 Sí =1
27. Cerdos No=0 Sí =1
28. Cabras No=0 Sí =1
29. Ovejas No=0 Sí=1
30. Conejos No=0 Sí=1
31. Aves No=0 Sí=1
32. ¿**Cuántas veces** ha estado el niño realmente cerca de estos animales en el último año? _____
33. ¿Su hijo ha tenido o tiene **mascota** en el último año?
No=0 Sí = 1
34. Si tiene mascota, ¿qué **tipo** de mascota tiene ?
Perro=1 Gato=2 Ave=3 Hámster, conejo=4 Otra=5
35. ¿Tiene la casa del niño **manchas de humedad y/o moho** en la pared o el techo?
No tiene moho/ humedad = 0 En la habitación del niño=1
En la habitación del niño y otras zonas=2 Solo en otras zonas=3

36. ¿Fuma la madre del niño actualmente?

No=0

Sí= 1

37. ¿Fuma el padre del niño actualmente?

No= 0

Sí= 1

38. ¿Le han diagnosticado alguna vez al **padre** del niño... **asma** ? No=0 Sí= 1

39. **alergia nasal**, rinitis alérgica, fiebre del heno? No=0 Sí= 1

40. **alergia en la piel**, dermatitis alérgica (excluyendo de contacto)? No=0 Sí= 1

41. ¿Le han diagnosticado alguna vez a la **madre** del niño... **asma**? No=0 Sí= 1

42. **alergia nasal**, rinitis alérgica, fiebre del heno? No=0 Sí= 1

43. **alergia en la piel**, dermatitis alérgica (excluyendo de contacto)? No=0 Sí= 1

44. ¿Le han diagnosticado alguna vez a algún **hermano** del niño... **asma**? No=0 Sí= 1

45. **alergia nasal**, rinitis alérgica, fiebre del heno? No=0 Sí= 1

46. **alergia en la piel**, dermatitis alérgica (excluyendo de contacto)? No=0 Sí= 1

ANEXO 3



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA

ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

Consentimiento informado

D/Dña. _____ de _____ años de edad y con DNI nº _____ manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer el hecho de rellenar el cuestionario adjunto para cubrir los objetivos del "Estudio sobre Salud Respiratoria durante el Primer Año de Vida" con el fin de conocer mejor este frecuente problema de salud y poder poner en marcha políticas de prevención y formación sanitaria.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica Reguladora de esta materia y no serán usados sin mi consentimiento previo.

Tomando todo ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que los datos de este cuestionario sean utilizados para cubrir los objetivos del estudio y soy consciente de que en cualquier momento y sin dar ninguna explicación puedo retirar dicho consentimiento.

, a ____ de _____ de 200__

Fdo. D/Dña. _____