

VNIVERSIDAD D SALAMANCA

FACVLTA D MEDICINA



**EPIDEMIOLOGÍA DE LAS SIBILANCIAS EN
NIÑOS DE 6-7 AÑOS EN LA PROVINCIA DE
SALAMANCA
FACTORES DE RIESGO, TRATAMIENTOS Y
COSTES**

TESIS DOCTORAL

María Domínguez Villoria

2021

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN ESTADÍSTICA
MULTIVARIANTE APLICADA**

FACULTAD DE MEDICINA



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**EPIDEMIOLOGÍA D LAS SIBILANCIAS EN NIÑOS
DE 6~7 AÑOS EN LA PROVINCIA D SALAMANCA
FACTORES D RIESGO, TRATAMIENTOS Y COSTES**

María Domínguez Villoria

DIRECTOR:

Prof. Dr. Javier Pellegrini Belinchón

TUTOR:

Prof. Dr. Félix Lorente Toledano

2021

**El Dr. D. Francisco Javier Pellegrini Belinchón, profesor de la
Universidad de Salamanca:**

CERTIFICA: Que Doña María Domínguez Villoria ha realizado bajo su dirección un trabajo de investigación sobre **“Epidemiología de las sibilancias en niños de 6-7 años en la provincia de Salamanca. Factores de riesgo, tratamientos y costes.”** 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, 20 de septiembre de 2021.

Fdo.: Dr. Francisco Javier Pellegrini Belinchón
Director 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 María Domínguez Villoria, titulada “**Epidemiología de las sibilancias en niños de 6-7 años en la provincia de Salamanca. Factores de riesgo, tratamientos y costes.**”, dirigida por el Dr. Javier Pellegrini Belinchón.

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 20 de septiembre de 2021.

Fdo.: Prof. Dr. Félix Lorente Toledano
Catedrático de Pediatría

A MI FAMILIA

“Sé tú el cambio que quieres ver en el mundo”
Ghandi

AGRADECIMIENTOS

Mil gracias a todos aquellos que me habéis apoyado durante el trabajo de esta Tesis Doctoral, y en particular quiero agradecer:

A mis hijos, Elena, Óscar e Irene, por la paciencia que han tenido al no tenerme disponible tanto como hubieran querido durante este tiempo. Y a David, mi amor, porque esta Tesis es también algo suya.

Al Profesor Javier Pellegrini, director de esta Tesis, sin cuyo trabajo incansable el estudio GAN no se habría realizado en Salamanca, alguien que a pesar de tener mil otras cosas entre manos siempre encuentra tiempo para una llamada, un consejo, una reunión, revisar el texto mil veces, y lo que haga falta.... GRACIAS.

Al Profesor Félix Lorente, por su fabuloso trabajo de campo en el GAN, sus consejos, sus revisiones del texto, y su apoyo, mil gracias.

A la Dra. Teresa de la Calle, empezamos juntas el doctorado, has sido un ejemplo y referente para mí, y he podido beneficiarme mucho de tu experiencia; gracias por tus consejos y tu gran sentido común, y por animarme siempre.

A mis colegas de trabajo durante estos años, enfermeros y pediatras: Tomás, Rosa, Asun, Pepe, Mario, Noelia, Esther... que me han animado y ayudado a sacar tiempo en el trabajo para escribir la Tesis, leer artículos... doy gracias por haber tenido colegas tan maravillosos.

A mis padres que **están ahí siempre** para lo que haga falta, a mis hermanos, mis cuñadas, y a Nuria y David entre otros amigos; entre todos han hecho posible cuidando a mis hijos que me sentara a trabajar innumerables tardes. Todos me han animado durante este tiempo. A mi abuela, que me quiere y reza por mí y por el éxito de mi trabajo en esta Tesis. Soy muy afortunada de poder contar con todos ellos en mi vida.

CONSIDERACIONES DE GÉNERO

A riesgo de ser considerada poco moderna, pero por comodidad y fluidez del texto, y aprovechando el hecho de que el maravilloso lenguaje castellano, en el que he escrito esta Tesis, tiene previsto que en el caso de que se hable de ambos sexos se utilice el masculino, pues deseo y espero que se entienda que al hablar de “niños” me refiero a ambos, niños y niñas, a menos que especifique sexo varón, sexo masculino, o escriba “niños y niñas”.

Confío que esta forma tan “pasada de moda” de expresarse sea tan beneficiosa y facilitadora para el lector como lo ha sido para la escritora.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AP: Atención Primaria

ARN: Ácido Ribonucleico

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

BAMSE: Barn/Children Allergy/Asthma Milieu Stockholm Epidemiologic

BiB: Born in Bradford

DA: Dermatitis Atópica

DALYs: Disability Adjusted Life Years

ECRHS: European Community Respiratory Health Survey

EISL: Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes

FLG: Gen de la filagrina

GAN: Global Asthma Network

GBD: Global Burden of Disease

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma

GINA: Global Initiative for Asthma

GINIplus: German Infant Study on the Influence of Nutrition Intervention PLUS

Environmental and Genetic Influences on Allergy Development

GWAS: Genetic Wide Association Analysis

HRB: Hiperreactividad bronquial

IC: Intervalo de Confianza

ICS: Inhaled CorticoSteroids

INE: Instituto Nacional de Estadística

INMA: Infancia y Medio Ambiente

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LABA: Long Acting Beta Agonist

LISApplus: Life-Style Factors on the Development of the Immune System and Allergies
in East and West Germany PLUS the Influence of Traffic Emissions and
Genetics

LTRA: Leukotriene Receptor Antagonist

MAS: German Multicenter Allergy Study

MDS: Mediterranean Diet Score

MEDALL: Mechanisms of the Development of ALLergy

NHIS: National Health Interview Survey

NC: No contesta

NCD: Non Communicable Diseases

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONU: Organización de Naciones Unidas

OR: Odds Ratio

PARIS: Pollution and Asthma Risk: an Infant Study

PCA: Principal components analysis

PIAMA: Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy

RA: Rinoconjuntivitis Alérgica

RHEA: Mother-Child Cohort in Crete

ROBBIC: Rome and Bologna Birth Cohorts

RIQ: Rango intercuartílico

SABA: Short Acting Beta Agonist

SE: Standard Error

SEICAP: Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica

VRS: Virus Respiratorio Sincitial

YYL: Years of Life Lost due to premature death

YLD: Years of Life lived with Disability

ÍNDICE D CONTENIDOS

I INTRODUCCIÓN	1
1 ASMA Y SIBILANCIAS	2
1.1 Definiciones	2
1.2 Prevalencia del asma	3
1.2.1 Estudios de prevalencia	4
1.2.1.1. ISAAC	5
1.2.1.2. Global Asthma Network (GAN)	7
1.2.1.2.1. Global Asthma Report 2018	8
1.2.1.3. Validez de los cuestionarios como herramientas de estudio epidemiológico	9
1.2.2 Prevalencia del asma pediátrico en España	10
1.2.3 Prevalencia del asma pediátrico Internacional	11
1.2.4 Evolución temporal	15
1.3 Factores de Riesgo y Protectores para el desarrollo del asma	16
1.3.1 Factores durante el embarazo	17
1.3.1.1 Prematuridad	17
1.3.1.2 Bajo peso al nacer	18
1.3.1.3 Contacto con animales de granja	18
1.3.1.4 Tabaquismo materno	18
1.3.2 Factores en el primer año de vida	19
1.3.2.1 Lactancia Materna	19
1.3.2.2 Infecciones respiratorias	19
1.3.2.3 Uso de antibióticos	20
1.3.3 Relacionados con el medio ambiente y otros factores	20

1.3.3.1 Epigenética del asma	20
1.3.3.2 Familia	22
1.3.3.2.1 Antecedentes familiares de atopia	22
1.3.3.2.2 Hermanos y posición en la familia	22
1.3.3.2.3 Nacionalidad y lugar de residencia	22
1.3.3.3 Climatología	23
1.3.3.4 Factores en el hogar	24
1.3.3.4.1 Alfombras o moquetas en casa o la habitación	24
1.3.3.4.2 Contaminación: Camiones por su calle	24
1.3.3.4.3 Contacto con gatos o perros	24
1.3.3.5 Uso de Paracetamol	25
1.3.3.6 Dieta	26
1.3.3.7 Sedentarismo y obesidad	27
1.3.3.7.1 Ejercicio físico	27
1.3.3.7.2 Uso de Pantallas	28
1.3.3.8 Asistencia a centros educativos	28
1.4 Impacto del asma pediátrico	28
2 RINOCONJUNTIVITIS	33
3 DERMATITIS ATÓPICA	35
4 MARCHA ATÓPICA	37
5 SITUACIÓN DEL ESTUDIO: SALAMANCA	38
5.1 Población	38
5.2 Geografía y Climatología	39
5.3 Economía, contaminación ambiental y pólenes	40
5.4 Dieta	43
II JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	44

III MATERIAL Y MÉTODOS	47
1 DISEÑO DEL ESTUDIO GAN	48
1.1 Registro	48
1.2 Cuestionario principal por módulos	49
1.2.1 Nuevas variables utilizadas	50
1.3 Participación en el estudio	53
1.4 Control de calidad, presentación y traducción	53
1.5 Tamaño muestral y potencia del estudio	54
1.6 Centros colaboradores	55
1.7 Participantes en el estudio	56
1.7.1 Selección	56
1.7.2 Criterios de inclusión	56
1.7.3 Criterios de exclusión	57
2 TRATAMIENTO DE LOS DATOS	58
2.1 Obtención de la base de datos	58
2.2 Análisis de datos	58
2.3 Estudio estadístico	59
3 APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	62
IV RESULTADOS	63
1 DATOS DEMOGRÁFICOS Y DESCRIPTIVA	64
2 SIBILANCIAS Y ASMA: PREVALENCIA	76
2.1 Sibilancias en los últimos 12 meses	78
2.1.1 Análisis univariante de factores de riesgo y protectores para las sibilancias recientes	78
2.2 Asma diagnosticada por un médico	81
2.2.1 Análisis univariante de factores de riesgo y protectores para el asma diagnosticada por un médico	81

2.3 Asma grave	84
2.3.1 Análisis univariante de factores de riesgo y protectores para el asma grave	84
3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	87
4 ASISTENCIA SANITARIA Y TRATAMIENTO	91
4.1 Asistencia Sanitaria	91
4.2 Tratamiento del asma en los últimos 12 meses	92
4.3 Plan de Tratamiento y utilización de servicios sanitarios	94
4.4 Otros tratamientos: Antibióticos	96
5 INFLUENCIA DEL SEXO	96
6 DIETA	98
V DISCUSIÓN	105
1 PREVALENCIA DE ASMA EN NIÑOS DE 6-7 AÑOS EN SALAMANCA	106
1.1 Prevalencia de las sibilancias recientes	106
1.1.1 Evolución temporal	107
1.2 Prevalencia del asma diagnosticada por un médico	109
1.3 Prevalencia del asma grave	110
2 FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES	111
2.1 Sexo	112
2.2 Factores en el embarazo	113
2.2.1 Prematuridad	113
2.2.2 Tabaquismo materno	113

2.3 Factores en el primer año de vida	114
2.3.1 Lactancia materna exclusiva	114
2.3.2 Infecciones respiratorias	116
2.3.3 Uso de antibióticos	116
2.4 Factores relacionados con el medio ambiente y otros factores	118
2.4.1 Número de hermanos	118
2.4.2 Factores en el hogar	119
2.4.2.1 Alfombras o moquetas	119
2.4.2.2 Contaminación: Paso de camiones por la calle	120
2.4.2.3 Contacto con animales de granja	121
2.4.2.4 Contacto con perros y gatos	121
2.5 Paracetamol	122
2.6 Sedentarismo	123
2.7 Asistencia a guardería o centro educativo	125
3 ASISTENCIA SANITARIA Y TRATAMIENTO	127
3.1 Plan escrito de manejo de asma	128
4 DIETA MEDITERRÁNEA	131
5 FORTALEZAS Y LIMITACIONES	134
VI CONCLUSIONES	135
VII BIBLIOGRAFÍA	138
VIII ANEXOS	163

ÍNDICE D TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Tamaño muestral y potencia.....	55
Tabla 2: Distribución de los niños por tiempo de alimentación con lactancia materna.....	67
Tabla 3: Frecuencia del tipo de leche que el niño tomó durante más tiempo, por periodo	67
Tabla 4: Número de infecciones respiratorias en en los primeros 12 meses.....	68
Tabla 5: Frecuencia de uso de antibióticos en los primeros 12 meses.....	68
Tabla 6: Frecuencia del uso de Paracetamol en los distintos momentos de la vida del niño.....	69
Tabla 7: Distribución de frecuencias del número de hermanos por niño.....	70
Tabla 8: Distribución de frecuencias de tipo de suelo existente en el hogar en distintos momentos de la vida del niño.....	71
Tabla 9: Frecuencia del tránsito de camiones por la calle donde vive el niño.....	72
Tabla 10: Tabla cruzada de frecuencias de uso de televisión y ordenador.....	74
Tabla 11: Prevalencia de síntomas, diagnóstico y gravedad respiratoria en niños de 6-7 años, total y por sexos.....	77
Tabla 12: Análisis univariante de los factores de riesgo en relación con sibilancias recientes.....	79
Tabla 13: Análisis univariante de los factores de riesgo en relación con el asma diagnosticada por un médico.....	82
Tabla 14: Análisis univariante de los factores de riesgo en relación con el asma grave.....	85
Tabla 15: Análisis Multivariante ajustado para la asociación de factores de riesgo y protectores con sibilancias en los últimos 12 meses.....	89

Tabla 16: Análisis Multivariante ajustado para la asociación de factores de riesgo y protectores con asma diagnosticado por un médico.....	89
Tabla 17: Análisis Multivariante ajustado para la asociación de factores de riesgo y protectores con asma grave.....	90
Tabla 18: Utilización de la asistencia sanitaria en los últimos 12 meses, números totales y por sexos.....	92
Tabla 19: Frecuencia de administración de medicamentos para el asma en los últimos 12 meses.....	93
Tabla 20. Asociación del uso de tratamientos preventivos para el asma en la ingesta de corticoide oral en niños de 6-7 años.....	94
Tabla 21: Asistencia sanitaria en los últimos 12 meses en función de si el niño tiene plan escrito de manejo de asma.....	95
Tabla 22: Tabla de frecuencia cruzada de infecciones respiratorias y consumo de antibióticos.....	96
Tabla 23: Asociación de las variables de asma y atopia con ser varón.....	97
Tabla 24: Características del subgrupo de participantes en el estudio que completaron la pregunta sobre la alimentación, y asociación con sibilancias recientes, asma diagnosticada por un médico y asma grave.....	99
Tabla 25: Descriptiva de alimentos incluidos en el cuestionario del GAN y su utilización en los Scores (de forma creciente (+) o decreciente (-)) y agrupación según PCA.....	100
Tabla 26: Frecuencias de consumo semanales de alimentos de niños con sibilancias recientes, asma confirmada por un médico y asma grave.....	102
Tabla 27: OR y OR ajustados para para sibilancias recientes, asma diagnosticada por un médico y asma grave según los alimentos, los MDSs y Grupos de alimentos PCA. Sólo se muestran los alimentos con algún resultado significativo.....	103
Tabla 28: Prevalencia de síntomas de asma (%) en los estudios ISAAC en España y a nivel Global, y GAN en Salamanca.....	107

FIGURAS

Figura 1: Centros pertenecientes al GAN en todo el mundo.....	8
Figura 2: Prevalencia de síntomas de asma en niños de 13-14 años. ISAAC 2009.....	12
Figura 3: Prevalencia de asma reciente en niños de 6-7 años. ISAAC 2009.....	12
Figura 4: Prevalencia de “asma alguna vez” por cohorte y edad en años. MEDALL....	13
Figura 5: Prevalencia de “sibilancias alguna vez” por cohorte y edad en años. Estudio MEDALL.....	14
Figura 6: Mapa mundial que muestra cambios en la prevalencia de asma.....	16
Figura 7: Modelos de causalidad potencial entre nacimiento pretérmino y asma.....	17
Figura 8: Resumen esquemático de tres epidemias de asma que han ocurrido en los últimos 50 años en países desarrollados.....	29
Figura 9: Impacto de la enfermedad medido por DALYs por 100 000 habitantes atribuido al asma por grupo de edad y sexo, 2010.....	31
Figura 10: Número de muertes por asma y grupo de edad en España 2010-2019.....	32
Figura 11: Prevalencia de la rinitis alérgica en el mundo en niños de 6-7 años.....	34
Figura 12: Mapa mundial de síntomas de dermatitis flexural en el último año mostrando cambios en la prevalencia en niños de 6-7 años, en estudios consecutivos de prevalencia realizados con 5-10 años de diferencia.....	36
Figura 13: Densidad de Población de Salamanca. Padrón del 2020.....	38
Figura 14: Mapa de Castilla y León con la clasificación Climática de Köppen.....	40
Figura 15: Niveles de polen en Salamanca en el año 2020 de los aeroalérgenos más predominantes.....	41
Figura 16: Calendario de polen de Salamanca (2000-2007).....	42
Figura 17: Pictograma del consumo de alimentos en Castilla y León y España según la Encuesta Europea de Salud 2020.....	43
Figura 18: Distribución de los participantes por raza.....	64
Figura 19: Número de niños según horas de uso de los dos tipos de pantallas, en una semana típica, cada 24 horas.....	73

Figura 20: Intervalos de la edad de comienzo de la asistencia a un centro educativo...	75
Figura 21: Comienzo de la asistencia a un centro educativo en meses.....	75
Figura 22: Asistencia sanitaria y uso de corticoide oral por sexo.....	97
Figura 23: Comparativa de la prevalencia de los síntomas de asma en distintos estudios epidemiológicos basados en cuestionarios similares, en el grupo de edad de 6 y 7 años, en los últimos 25 años.....	108
Figura 24: Prevalencia de asma grave reciente en niños de 6-7 años. ISAAC 2009...	110
Figura 25: Edad de comienzo de la asistencia a centro educativo en meses, con (línea roja) y sin (línea azul) sibilancias en los últimos 12 meses.....	126

INTRODVCCIÓN

1 ASMA Y SIBILANCIAS

1.1 DEFINICIONES

Las sibilancias se definen como un ruido musical agudo, audible con o sin fonendoscopio, que recuerda al sonido de un silbato. Se deben a la restricción del flujo aéreo debida a la inflamación y/o la contracción de la pared bronquial que sucede como respuesta de la vía aérea a una gran variedad de estímulos (1).

La sibilancia es pues un signo inespecífico, y muy común en niños con enfermedades respiratorias. En infantes el calibre de la vía aérea es aún menor y eso hace que las edades más tempranas presenten este signo con más frecuencia (2).

Clásicamente el asma en el niño mayor y adolescente se ha definido como “una enfermedad que se caracteriza clínicamente por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica; fisiológicamente por procesos de obstrucción -generalmente reversible- de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial (HRB); histológicamente por inflamación crónica de la vía aérea, en la que juegan un papel destacado determinadas células y mediadores; e inmunológicamente, en muchos casos, por la producción de anticuerpos IgE frente a algunos alérgenos ambientales”. Ninguno de estos hechos es específico ni obligatorio del asma (3).

Esta definición del grupo de consenso sobre el tratamiento del asma infantil en pediatría expresa muy bien la dificultad diagnóstica por la heterogeneidad de la presentación clínica y el hecho de que no existen parámetros clínicos ni fisiológicos presentes en todos (ni siquiera en la mayoría) de los pacientes que la sufren. De hecho la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) en su versión 5.1 de mayo de 2021 define el asma como “un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes.” (4).

Las definiciones del asma generalmente concuerdan en la cronicidad y la presencia de inflamación de la vía aérea difícil de medir y estandarizar, y en la variabilidad de la presentación clínica. Así, la Global Initiative for Asthma (GINA) en su informe del 2021, la define como “una enfermedad heterogénea, normalmente caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Está definida por la presencia en la historia clínica de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos que varían en el tiempo y en intensidad, junto a una limitación variable del flujo espiratorio.” (5).

Con respecto al diagnóstico de asma en el niño pequeño, tanto la GINA como la GEMA señalan que ha de ser probabilístico, y esta última defiende que no se debe eludir el término de asma: “El diagnóstico de asma en los menores de 3 años ha de ser probabilístico, probabilidad que se verá aumentada si presenta atopía. No se debe eludir el término de asma cuando haya más de 3 episodios al año, o episodios graves, de tos, sibilancias y dificultad respiratoria, con buena respuesta al tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados y si se produce un empeoramiento tras su retirada.” (4).

1.2 PREVALENCIA DE ASMA

El asma, junto con la obesidad, es la enfermedad crónica más prevalente en la infancia en los países desarrollados, donde afecta aproximadamente a un 10% de la población infantil (6-8). A nivel mundial el asma afecta a 334 millones de personas de todas las edades, y presenta costes significativos, desde el punto de vista físico, psicológico y social (9,10). A nivel global la mortalidad por asma está descendiendo desde la década de los años 90 y en la mayoría de los países se sitúa por debajo del 1%, aunque sigue habiendo gran disparidad entre los estados con menos ingresos donde la mortalidad en adultos sobre todo sigue siendo alta. Por ejemplo en Fiji del 2011 al 2015 la mortalidad fue aproximadamente 230 por millón de habitantes en todas las edades, frente a 25 por millón en el grupo de edad de 5 a 34 años (10). En España la mortalidad por asma en niños es muy baja (0,04 por millón de habitantes en 2009 y 2010), pero el asma sigue causando gran morbilidad e impacto en cuanto a costes sociales y sanitarios (11).

A nivel global se ha producido un incremento de esta enfermedad - así como de las enfermedades alérgicas - especialmente durante las tres o cuatro últimas décadas (12-14), y solamente una parte de este ascenso puede ser atribuido al mejor diagnóstico (15,16). La explicación de este aumento se ha atribuido a múltiples factores, entre otros: a cambios en el estilo de vida (estilo de vida característicos de países occidentales) (17), al exceso de la higiene (18,19), al cambio en la alimentación (20) o a una mayor contaminación ambiental (21). Algunas de estas teorías han sido rebatidas con estudios posteriores, pero para muchos de estos factores aún persiste la sospecha sin demostración basada en la evidencia.

1.2.1 Estudios de prevalencia

Hay distintas formas de estudiar la prevalencia del asma. Como hemos explicado, la heterogeneidad de la clínica y la dificultad para definir e identificar el asma de una forma definitiva no ayudan, y además está la dificultad añadida de la presentación en las edades tempranas en las que los niños no pueden identificar y relatar de una forma fiable los síntomas que tienen. Por ello, en los estudios internacionales de prevalencia en la infancia, como el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (22) se utilizan cuestionarios para padres en los niños de 6-7 años y cuestionarios para rellenar por los adolescentes de 13-14 años. Esta forma de recoger los datos, con cuestionarios *by Proxy*, ha sido validada en muchos estudios (23-25).

Un factor importante a tener en cuenta con estudios hechos a partir de datos recopilados por medio de cuestionarios es que la persona que los completa, en este caso los padres de los niños, entienda lo que se pregunta, para ello se busca utilizar un lenguaje claro y sin términos médicos (26-27), que necesita ser validado antes de su introducción para asegurar que recoge de una forma precisa la información que buscamos (9,22). Al ser un estudio internacional esto se complica al tener que traducir las preguntas al idioma local, asegurando que todos los entrevistados entienden lo mismo aunque estén en distintos países o hablen distintos idiomas (9,28-30).

En otros trabajos, el diagnóstico clínico de asma clínica se consideraba según respuestas al cuestionario de salud mundial World Health Survey, con preguntas como si “se ha usado medicación para el asma alguna vez”, o si “ha tenido ataques de sibilancias o pitidos en el pecho”, ya que en áreas donde el acceso a un médico no es posible, es una forma de valorar la prevalencia del asma (31).

Otros métodos para recabar información son las historias y diagnósticos médicos, realizados por pediatras, neumólogos, alergólogos, con datos de pruebas de función pulmonar, pero éstos constituyen una muestra sesgada de la población asmática pediátrica al recoger sobre todo los pacientes más severos del espectro. Algunos estudios combinan cuestionarios con test de hiperreactividad bronquial, y “skin prick” cutáneos. Además el diagnóstico confirmado por subespecialistas y con pruebas de función pulmonar se hace en edades más tardías, aumentando así la prevalencia de la enfermedad en niños mayores y adolescentes (32).

1.2.1.1 ISAAC

El Estudio Internacional de Asma y Alergias en niños (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) recogió en sus tres fases información sobre el asma pediátrico en el mundo desde el año 1992. A través de cuestionarios (encuestas) realizados durante el mismo periodo en dos grupos de edad, 6-7 años y 13-14 años, se pudieron comparar datos de centros de investigación de muchos países. Los resultados de las primeras comparaciones internacionales fueron publicados en 1998 (7,33) y pusieron en tela de juicio algunas hipótesis sobre el incremento del asma como que fuera debido al estilo de vida de países occidentales o el "exceso" de higiene.

Se realizó el estudio en tres fases; ISAAC I, II y III. La primera y la tercera fase recogieron datos por medio de cuestionarios estandarizados, y un video-cuestionario para los adolescentes de 13-14 años; la segunda incluyó además revisiones médicas y varios test adicionales (22,23,34).

La primera fase, cuyos resultados fueron publicados en 1998, recogió datos en 155 centros de 56 países, en los años 1994-95 principalmente. Fueron incluidos 463 801 adolescentes,

y el video-cuestionario fue completado por 304 796 niños en 99 centros de 42 países. Los padres de los niños de 6-7 años fueron encuestados en 91 centros de 38 países, obteniendo datos de 257 800 niños (35).

En la segunda fase los objetivos fueron la identificación de las posibles causas de las diferencias en prevalencia observadas en el ISAAC I, en particular el papel de la sensibilización atópica y la hiperreactividad bronquial, las influencias ambientales y el estilo de vida. Se realizó en niños de 8-12 años, en aquellos centros con relativamente alta o baja prevalencia en el ISAAC I, o con estilos de vida o exposición medioambiental particular o inusual. Se intentó encontrar la asociación entre determinantes potenciales de la ocurrencia y severidad del asma y las alergias en niños; factores medioambientales, genotipos, fenotipos y las interacciones entre ellos. Para ello se utilizaron cuestionarios para padres, como los utilizados en ISAAC I para los niños de 6-7 años, pero con preguntas adicionales sobre factores de riesgo, examen físico para detectar dermatitis en pliegues corporales, pruebas de sensibilización cutánea (skin prick), test de hiperreactividad con estimulación salina, y extracción de sangre para medición de IgE (total y para alérgenos inhalados) y para realizar el genotipo. Además, se analizó el aire ambiental, para detectar aeroalérgenos y endotoxinas. Se consiguieron datos de 30 centros en 22 países, con participantes de diversas condiciones medioambientales y estilos de vida, desde África rural a ciudades europeas. En total 54 439 padres respondieron el cuestionario, se hicieron 31 759 skin prick en niños, y se midió IgE en 8 951 ocasiones (36).

En la tercera fase se consiguieron datos de 304 679 niños de 13-14 años de 106 centros de 56 países, con video cuestionario disponible en 167 513 ocasiones, y de 193 404 niños de 6-7 años de 66 centros de 37 países. La recogida de datos de realizó entre los años 2002 y 2003 (37). Se usó el mismo cuestionario que en la fase I, ampliado con un módulo de preguntas sobre aspectos de la vida y el medio ambiente del niño.

De los datos de este estudio en España se pudo establecer la prevalencia de esta enfermedad - o al menos los síntomas relacionados con ella - en 9 ciudades españolas en 1994, fase I (38) y su evolución hasta la fase III en la que participaron 11 centros (6-39).

Fue en el ISAAC III en el que se creó la variable asma grave, como una variable compuesta de tres preguntas sobre síntomas de asma, que Anderson et al. estudiaron y correlacionaron con los datos sobre ingresos y mortalidad por asma en muchos países del mundo (40). Esta variable ha sido usada por García Marcos et al. con los datos españoles, mostrando una prevalencia de asma grave en España del 2.5 % aproximadamente (41-42).

1.2.1.2 Global Asthma Network (GAN)

El estudio ISAAC se dio por terminado en diciembre de 2012, aunque se han seguido publicando algunos datos con posterioridad. La red global de asma, o Global Asthma Network (GAN) es un grupo formado por médicos e investigadores que habiendo participado en el estudio ISAAC, en el año 2012 decidieron continuar su trabajo tras una alianza con la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease). Del año 1991 al 2012 recabaron y analizaron información sobre la prevalencia de asma y alergias en el mundo, así como de los posibles factores de riesgo, produciendo el primer informe global en el 2011 (43).

El objetivo principal del GAN es mejorar el manejo del asma a nivel global, a través de vigilancia epidemiológica, colaboración científica, educación sanitaria y acceso a medicinas esenciales de calidad y accesibles a la población, particularmente en países de renta media y baja (9,43).

Para seguir con la investigación y vigilancia epidemiológica y ahondar en la detección de factores de riesgo modificables se ha diseñado el proyecto de investigación GAN fase I, en el que se han utilizado cuestionarios internacionales ampliados sobre los del ISAAC fase III, con el fin de recoger información sobre la prevalencia del asma en distintos lugares del mundo y su severidad, averiguar cómo se realizan los diagnósticos, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, y los criterios de manejo del asma en niños y adultos. En los cuestionarios también se estudia el manejo terapéutico, confirmación del diagnóstico por un médico, rinitis, eczema, estado socioeconómico, factores ambientales actuales y tempranos, así como en el hogar, y exposición al tabaco, y uso de

medicamentos como el paracetamol (9). Esta fase comenzó con la recogida de datos en el 2015 y algunos resultados hasta el 2020 han sido ya publicados (44).

Hasta junio del 2021, 384 centros de 137 países alrededor del mundo han expresado interés o se han registrado para realizar el estudio (Figura 1) (45). Los centros españoles que han participado en la fase 1 del GAN hasta 2020 han sido: Cartagena, Salamanca, Cantabria y A Coruña (44). Otros centros como Pamplona y Bilbao también han recogido datos para esta franja de edad y estarán incluidos en publicaciones posteriores (Comunicación personal).

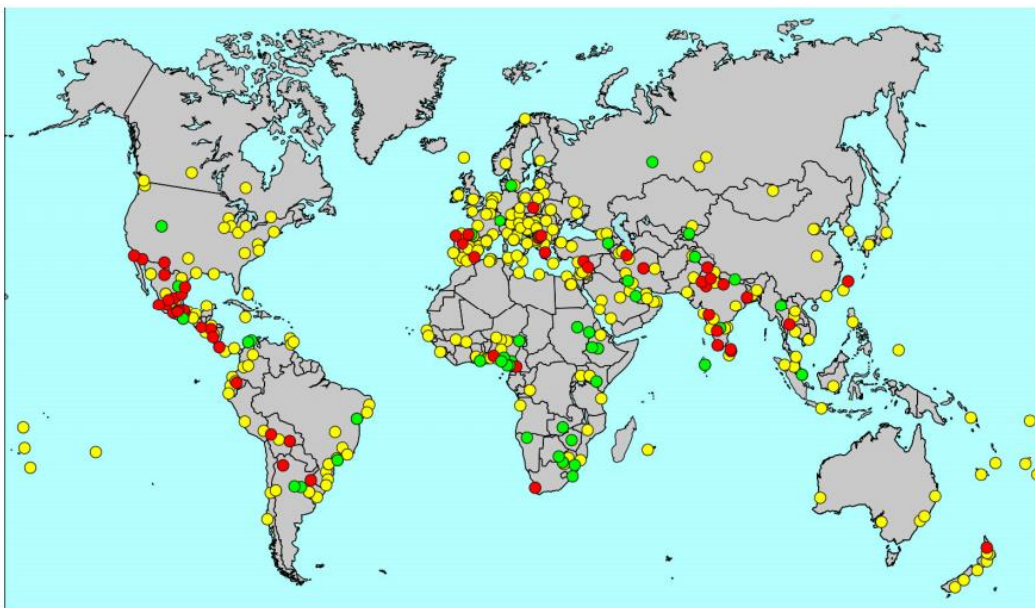


Figura 1– Centros pertenecientes al GAN en todo el mundo. En rojo los que completaron la recogida de datos antes de Mayo 2020, en verde los que se espera completen la recogida más tarde, y en amarillo centros que colaboran con el GAN pero no proporcionarán datos en la fase 1 (44)

1.2.1.2.1 GLOBAL ASTHMA REPORT 2018

Este informe, preparado por el GAN es el tercero de su clase, y basándose en el trabajo previo del ISAAC y Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares continúa la monitorización del asma y su manejo, para mejorarlo a nivel mundial.

En este documento se analiza la situación mundial del asma, y se identifican las mayores brechas en el manejo, haciendo asimismo recomendaciones para los gobiernos y los organismos sanitarios para reducir la carga global que genera el asma. Se establece en este informe que, aunque el asma continúa siendo un problema crónico común de salud a nivel mundial las tendencias a nivel mundial no están bien estudiadas, y muchas veces tratamientos efectivos contra el asma no están disponibles o son inasequibles.

Las recomendaciones de este informe son para los organismos internacionales, los gobiernos, las autoridades sanitarias y los profesionales de la salud, e incluso las organizaciones de pacientes con asma. Como resumen de las recomendaciones:

- La Organización Mundial de la Salud (OMS), entre otros, debería incluir el asma en los informes y resultados detallados por la Organización de Naciones Unidas (ONU) en el informe de su comisión de enfermedades no infecciosas (NCD por sus siglas en inglés, non-communicable diseases), desarrollar y diseminar manuales para el diagnóstico y tratamiento de asma para los países de renta media y baja e incluir medicinas contra el asma en el listado de medicamentos esenciales.
- Los gobiernos de cada país deben desarrollar y seguir estrategias nacionales coordinadas para el manejo del asma, potenciando las políticas nacionales al respecto y asegurando que las medicinas para el tratamiento del asma están en su listado de Medicamentos Esenciales y son subsidiados o reembolsados.
- Las autoridades sanitarias deben, según este informe, implementar esos planes y potenciar la recogida de datos de asma, ingresos, mortalidad, asistencia, monitorizando también la disponibilidad y coste de los medicamentos, reconociendo el asma como un gran problema de salud pública. Los trabajadores sanitarios tienen la obligación de abogar por los mejores resultados para sus pacientes, apoyando las estrategias gubernamentales y participando activamente en la recogida de datos y la mejora de los tratamientos, en cuanto a técnica y adherencia. (10)

1.2.1.3 Validez de los cuestionarios como herramientas de estudio epidemiológico

La validez de los cuestionarios ISAAC ha sido estudiada extensamente (46-48), así como su traducción a la lengua castellana, destacando por su sensibilidad y especificidad y

consistencia interna con muy buenos resultados (30). El manual para la fase III del GAN establece el uso de los cuestionarios del ISAAC como base para el estudio, así como guías para su traducción a idiomas locales (9). Se han hecho también una comparativa con otros estudios de prevalencia del asma como el European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) en adultos, en la que se validan ambos por la fuerte correlación de sus resultados (8).

1.2.2 Prevalencia del asma pediátrico en España

La prevalencia de sibilancias o asma en la provincia de Salamanca en niños de 6-7 años no se ha estudiado antes. Los datos más similares proceden del estudio ISAAC, que en su fase III nos presenta con la comparativa más extensa de prevalencia de asma en España, con muestras del año 2001/2002 en 11 zonas de España. El grupo de Valladolid formó parte de este estudio, pero solamente recogieron entonces datos de adolescentes de 13 y 14 años (6). En la edad de 6-7 años el estudio sobre sibilancias del ISAAC más cercano a Salamanca se realizó en Madrid, aunque probablemente su tamaño poblacional, los niveles de contaminación y el distinto estilo de vida de las dos ciudades, afecten esta comparativa. En el estudio ISAAC fase III en España publicado por Carvajal et al. en el 2005 (6) se puede observar que la prevalencia de asma infantil en España variaba del 7.1% a 15.3%, siendo más alta en las zonas costeras noratlánticas, similar a la de la Unión Europea. En el País Vasco, en Bilbao y San Sebastián el asma es más frecuente, con prevalencias de “asma alguna vez” de 21.1% y 21.9 % respectivamente a los 13-14 años, y Bilbao en los de 6-7 años con 20.9 %. En cuanto a sibilancias en los últimos 12 meses, La Coruña y Asturias presentan mayor prevalencia en el grupo de adolescentes (15.2% y 15.3% respectivamente), mientras que La Coruña presenta 12.9% en el grupo de los más pequeños. Esta prevalencia aumentó entre el ISAAC I (1996) y el ISAAC III (2001-2002) en el grupo de edad de 6-7 años pero parecía haberse estabilizado en adolescentes (39).

Otro estudio no incluido en el ISAAC III, pero usando la misma metodología, en Galicia, encontró distintas prevalencias en relación con sibilancias frecuentes desde el 11.4% en Santiago de Compostela al 15,7% en Vigo, en el caso de los niños de 6-7 años, y del 8.8% en Orense hasta el 18,8% en Vigo en el de los de 13-14 años. En cuanto al género, se

observó una mayor prevalencia en varones de 6-7 años. La prevalencia global estimada para Galicia fue del 13.6% en niños y del 12.2% en adolescentes, con una mayor proporción en ciudades de la costa que en el interior (49).

Otros estudios han utilizado metodologías distintas del ISAAC y distintos grupos de edad. En San Sebastián la prevalencia basada en la respuesta a cuestionarios ISAAC en niños de 6-12 años fue del 25.6%, al añadir los resultados de la prueba de HRB la prevalencia de asma diagnosticada fue del 6.54% (50), mientras que un artículo publicado en el mismo número de Anales de Pediatría en Mallorca mostró una prevalencia según cuestionario de 18.1% en niños de 8 a 15 años, que descendía al 3.4% con la prueba de HRB (51). En otro estudio que incluía además de cuestionarios y pruebas de HRB, espirometrías, en niños de 11 a 16 años de la ciudad de Huelva, se describió una incidencia de 15.6 casos por 1 000 personas/año (52). En un estudio de seguimiento de una cohorte desde el nacimiento a los 6 años en Barcelona, diseñado para determinar la prevalencia de asma y sibilancias recurrentes y su relación con las infecciones respiratorias de vías bajas consideradas como factor de riesgo, se encontraron prevalencias del 16,6 % de sibilancias recurrentes en el primer año de vida, y de asma a los 6 años de edad del 9.3 % (53). En Palencia capital en 1999 se encontró que el 4.6% de los niños de 10 a 14 años habían sido diagnosticados de asma en alguna ocasión (54) y en el 2008 se publicó una prevalencia acumulada en niños de 6 a 14 años del 11.9% (55).

1.2.3 Prevalencia del asma pediátrico Internacional

Los mejores datos de prevalencia internacional del asma se exponen en los estudios ISAAC, y otros que al usar la misma metodología con las mismas encuestas son comparables aunque no formen parte del estudio principal (37,56).

En las Figuras 2 y 3 se puede observar la prevalencia de síntomas de asma en niños de 13-14 años, y de 6-7 años a nivel mundial (56).



Figura 2: Prevalencia de síntomas de asma en niños de 13-14 años. ISAAC 2009. *Los símbolos indican los valores de prevalencia según la leyenda (56)*

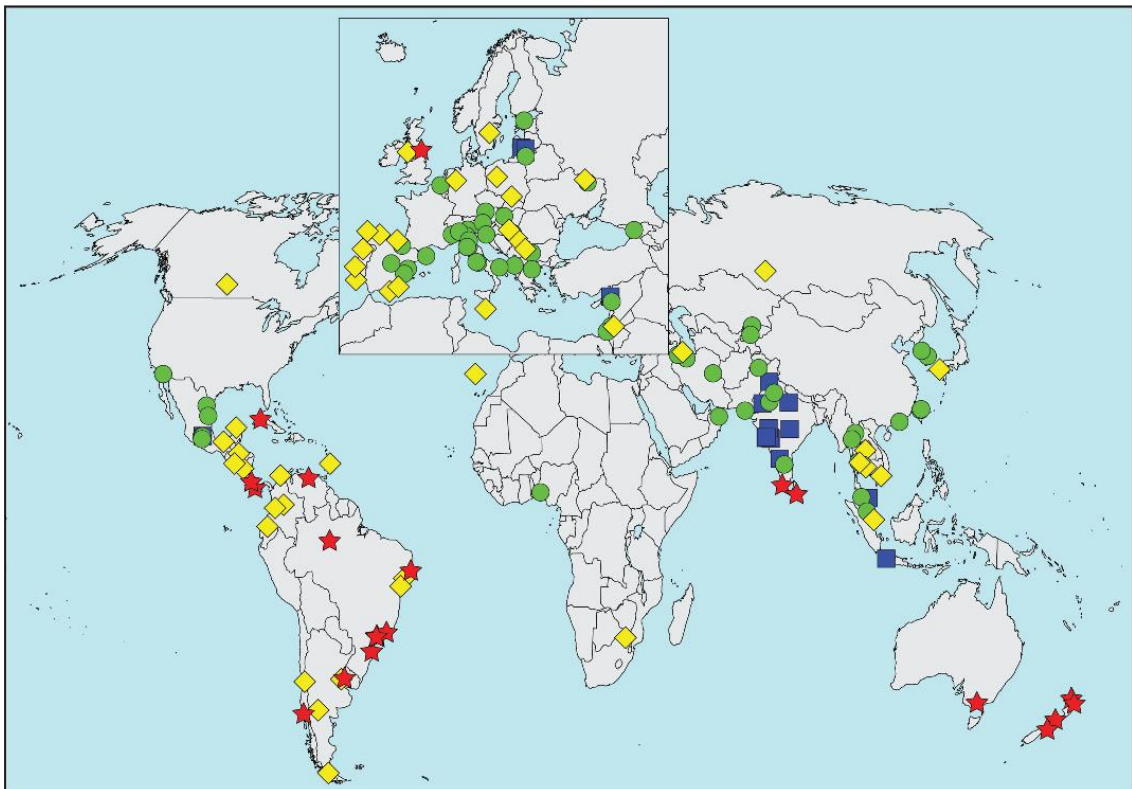


Figura 3: Prevalencia de asma reciente en niños de 6-7 años. ISAAC 2009. *Los símbolos indican los valores de prevalencia: cuadrado azul menos del 5%, círculo verde de 5 a 10%, rombo amarillo de 10 a 20% y estrella roja más de 20% (56)*

La prevalencia de síntomas recientes de asma (en los 12 meses previos) variaba en adolescentes en el estudio ISAAC III, del 32.3% en la Isla de Man hasta el 3.2% en Albania. En el grupo de 6-7 años la prevalencia variaba entre los 34.8% de Costa Rica y los 3.5% de Indonesia. En general se describió más del 20% en países desarrollados y de habla inglesa en Europa, Norteamérica, Australasia, y en partes de Latinoamérica, y menos del 5% en la India, el este de Europa y el mediterráneo, y la región Asiática del pacífico (14,37).

En Europa un estudio comparativo analizando datos de un estudio de cohortes europeo (MEDALL: Mechanisms of the Development of ALLergy), publicado en el 2017, concluyó que las variaciones en prevalencia de asma, sibilancias, y sibilancias con asma, en niños de los distintos países, podrían explicarse por las diferencias en criterios diagnósticos de asma. A los 4 años, la prevalencia del asma variaba desde el 1.72% en Alemania al 13.48% en Inglaterra, y la prevalencia de sibilancias del 9.82% en Grecia al 55.37% en España. La proporción estimada con el modelo ajustado de niños de 4 años con sibilancias diagnosticados con asma era más alta en Inglaterra (38.14%, 95% IC 31.38–44.90%) y más baja en España (15.94%, 95% IC 6.16–25.71%). Gráficas de diagnóstico de asma y de sibilancias en alguna ocasión por cohorte abajo (figuras 2 y 3). INMA (Infancia y Medio Ambiente) es la cohorte de niños españoles (57).

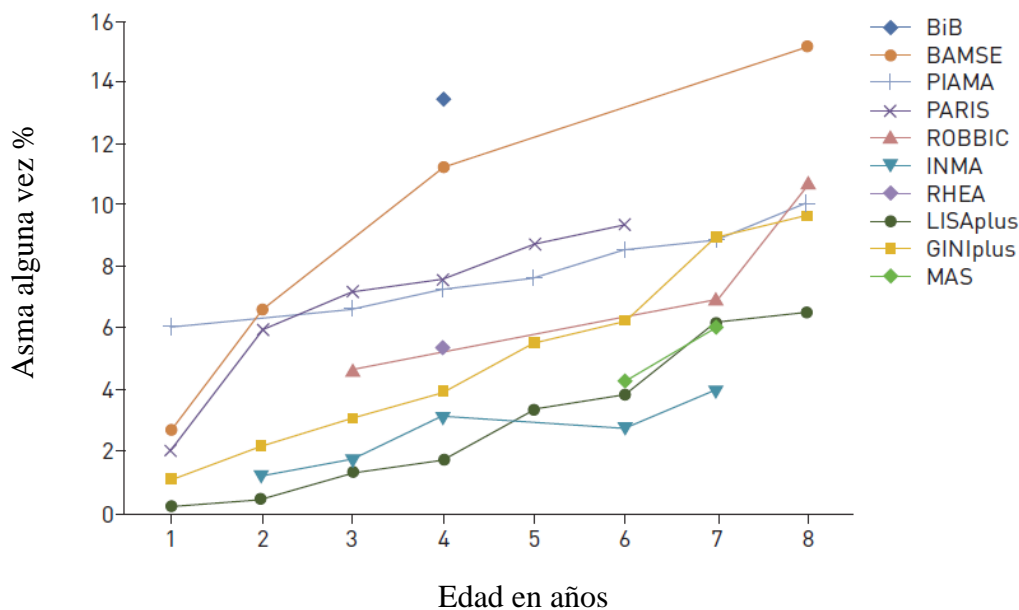


Figura 4: Prevalencia de “asma alguna vez” por cohorte y edad en años Estudio MEDALL (57)*

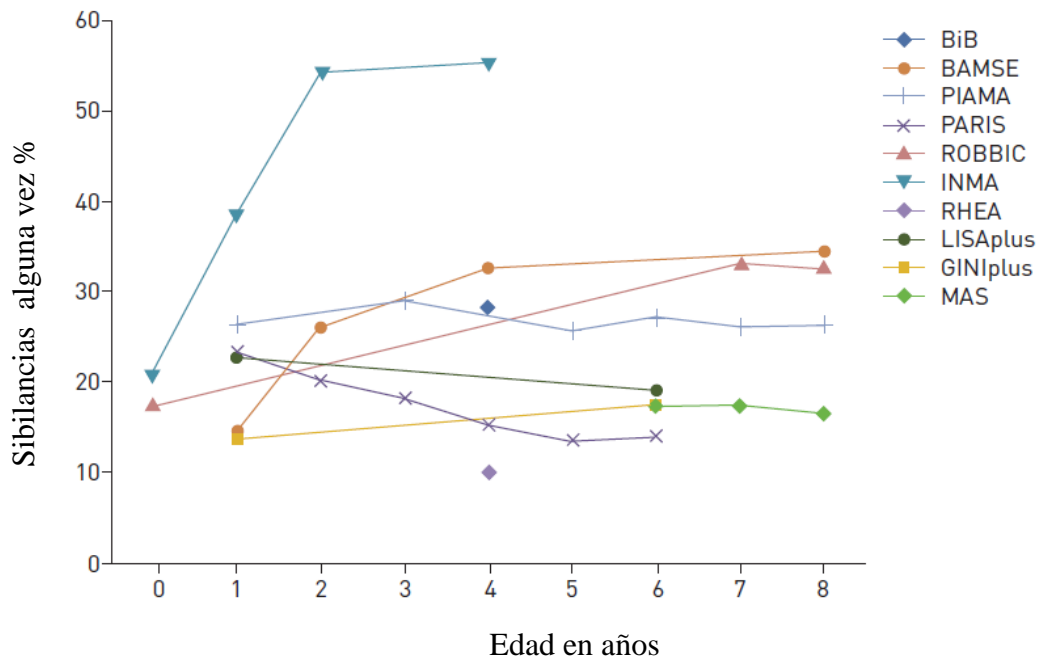


Figura 5: Prevalencia de “sibilancias alguna vez” por cohorte y edad en años. Estudio MEDALL (57)*

* En el glosario de abreviaturas se puede ver el significado de las siglas de cada cohorte, en cuanto al país de origen de cada estudio entre paréntesis tras la abreviatura: *BiB (Reino Unido), BAMSE (Suecia), PIAMA (Holanda), PARIS (Francia), ROBBIC (Italia), INMA (España), RHEA (Grecia), LISApplus (Alemania), GINIplus (Alemania), y MAS (Alemania).*

En varias zonas del mundo, se han realizado estudios en niños utilizando la metodología ISAAC o similar, en poblaciones genéticamente características como los Inuits canadienses, donde la prevalencia de asma era 15.9% en niños de 6-7 años y 5.2% en niños de 13-14 años (58,59), o los niños de Karelia (una comunidad genéticamente similar de la región fronteriza entre Finlandia y Rusia que presenta prevalencias de asma diagnosticada por un médico de 8.8% en la población finlandesa vs. 1.6% en la rusa) (60).

En Irán la prevalencia total de asma es del 10.9%, mayor en el grupo de 13-14 años que en de 6-7 años (12.4% vs. 9.4%, $P < 0.001$) (61). En Nigeria la prevalencia de asma diagnosticada por un médico, asma clínica, o sibilancias en los últimos 12 meses fue de 1.2%, 2.2%, y 2.7% respectivamente para niños de 6-7 años, y 2.1%, 3.7%, y 5.5% respectivamente para los de 13-14 años (62).

1.2.4 Evolución temporal

La prevalencia del asma ha aumentado desde la década de los años 80, con un estancamiento en los últimos años y una convergencia en la prevalencia de los distintos países y las distintas etnias (14,37,63). Un aumento en el conocimiento de la población sobre el diagnóstico puede haber contribuido a estas cifras ascendentes en muchas regiones (37).

Así, en un estudio de prevalencia de asma en un periodo de 21 años, medidos en cuatro momentos puntuales en los mismos colegios de una ciudad de Polonia, demostró aumento en la prevalencia del asma diagnosticada por un médico del 3-4 % en 1993 al 12.6% en 2014 en niños de 7 a 10 años de edad, mientras que los síntomas de asma permanecieron en los mismos niveles e incluso descendieron, indicando quizás un mejor control de la enfermedad (64).

Otro estudio de salud nacional en los Estados Unidos de América utilizando los datos del National Health Interview Survey (NHIS) que se realizó utilizando un cuestionario de puerta a puerta encontró una prevalencia de asma 8.3% en niños de 0 a 17 años – una tendencia a la baja en el 2013 comparado con la subida del 2001 al 2008, y una meseta posterior entre 2009 y 2012 (63).

Un artículo del 2010 en el que se revisaba la literatura internacional disponible hasta esa fecha mostró que la prevalencia no estaba disminuyendo globalmente, sino que en algunos países o regiones del mundo en los que era más alta se había estabilizado, mientras que en otros seguía subiendo (65). Además hay que tener en cuenta los parámetros estudiados para calcular la prevalencia del asma, ya que como explican Chawla et al. la prevalencia calculada con el diagnóstico médico difiere de la calculada con cuestionarios sobre síntomas respiratorios, frente a los parámetros más objetivos como ingresos hospitalarios o mortalidad (66).

En la Figura 6 vemos la evolución en el tiempo por edad encontrada en los estudios ISAAC de la fase 1 a la 3, publicada en 2006 (14).

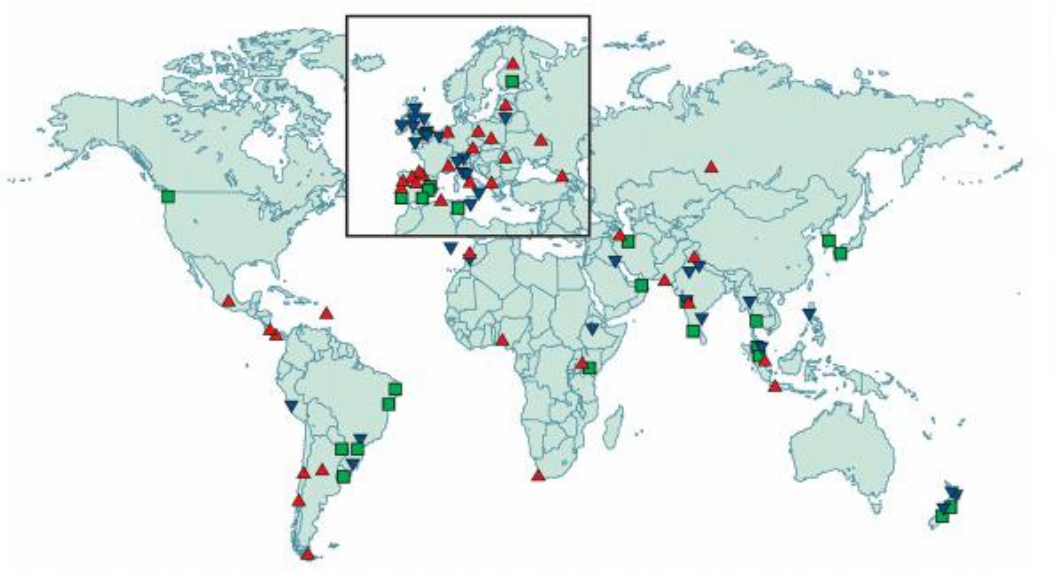


Figura 6: Mapa mundial que muestra cambios en la prevalencia de asma. *Cada símbolo representa un centro. Triángulo azul = reducción de la prevalencia ≥ 1 SE por año. Cuadrado verde = poco cambio (< 1 SE). Triángulo rojo = incremento de la prevalencia ≥ 1 SE por año. Tomado de Asher et al. (14)*

1.3 FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES PARA EL DESARROLLO DE ASMA

Mucho se ha escrito sobre los factores de riesgo y protectores del asma, para algunos la causalidad está más o menos establecida mientras que en la mayoría se ve asociación, sin que se pueda establecer causalidad, por la naturaleza de los estudios y su heterogeneidad. Factores genéticos, ambientales, epigenéticos, dietarios y relacionados con la actividad física del niño y su exposición a agentes ambientales durante la vida tienen un impacto claro en su salud y en el desarrollo de asma.

Teniendo en cuenta estas dificultades comunes, vamos a resumir ahora para cada factor lo que se conoce hasta la fecha.

1.3.1 Factores durante el embarazo

1.3.1.1 Prematuridad

La edad gestacional al nacimiento y los problemas respiratorios en general, tienen una clara asociación. Ser prematuro, fundamentalmente menor de 32 semanas de gestación, está asociado con un aumento del riesgo de sibilancias en preescolares, y asma en edad escolar, sobre todo en aquellos niños que presentaron mayor ganancia de peso en el primer año de vida (67,68). Hay varios modelos de cómo el nacimiento pretérmino causaría la mayor predisposición al asma; bien por inmadurez pulmonar, determinantes genéticos y/o maternos (asma o tabaco en madre), o por factores ambientales relacionados con la madre que estén afectando tanto al nacimiento pretérmino como al riesgo de asma por exposición pre y post natal como el tabaquismo. En el año 2006 Jaakkola et al, desarrollaron unos modelos de relación entre la prematuridad, factores genéticos y ambientales relacionados con el asma que explica los posibles modelos de esta influencia, ver en Figura 7 (69).

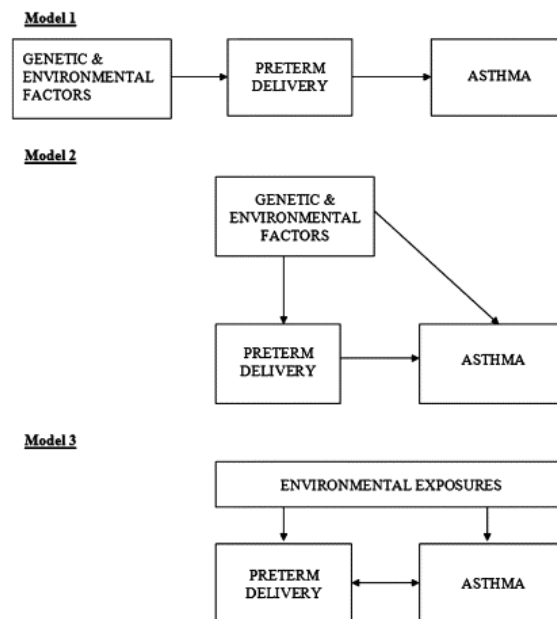


Figura 7: Modelos de causalidad potencial entre nacimiento pretérmino y asma. Tomado de Jaakkola et al. 2006 (69)

Otros estudios han relacionado la prematuridad con disminución de la función pulmonar en menores de 2 años (60).

1.3.1.2 Bajo peso al nacer

La asociación de bajo peso al nacer y asma, identificada en muchos estudios, se explica al ajustar por la edad gestacional, que es un factor asociado independientemente al desarrollo del asma (71). La ganancia rápida de peso en el primer año (catch up growth), por el contrario, sí está asociada por sí misma a sibilancias en niños de 1 a 4 años y asma en niños de 5 a 10 años (67).

1.3.1.3 Contacto con animales de granja

No hay muchos estudios evaluando exclusivamente la exposición prenatal a animales de granja y el asma, sin embargo, la exposición temprana pre y postnatal, hasta el año de edad, parece conferir protección frente a procesos de atopia, aunque existen muchos factores de confusión ligados al estilo de vida en una granja (72-74).

1.3.1.4 Tabaquismo materno

La exposición prenatal a los efectos de tabaco es perjudicial para el desarrollo pulmonar del feto y está relacionada con un aumento de las sibilancias y el asma (75). También se ha visto un efecto de la exposición al humo de manera pasiva por tabaquismo del padre, de la madre durante el embarazo y el niño desde el nacimiento, en la presencia de sibilancias en el niño (76). En un reciente estudio de 5 cohortes europeas se observó un aumento del asma transitorio y persistente en niños expuestos, así como rinoconjuntivitis persistente (77).

En los datos publicados del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) relacionando el tabaquismo de los padres con sibilancias recurrentes en el primer año de vida, los resultados de los grupos individualmente son variables, pero cuando se exponen los resultados conjuntos de todos los grupos, se encuentra relación entre el hábito tabáquico de la madre durante el embarazo y la presencia de sibilancias recurrentes en sus hijos el primer año de vida (78,79).

1.3.2 Factores en el primer año de vida

1.3.2.1 Lactancia Materna

La lactancia materna es uno de los factores protectores para la aparición del asma más estudiados y controvertidos. Es difícil demostrar una protección no sólo por la heterogeneidad del asma como enfermedad, sino también por las muchas variaciones en la lactancia misma; la diversa composición de la leche y sus componentes bioactivos e inmunomoduladores, su duración, exclusividad, las distintas poblaciones estudiadas, además de todos los factores de confusión (80-83). Algunas revisiones sistemáticas no muestran este efecto protector para asma o alergias (84), otras expresan que la lactancia materna durante 3 meses o más sin actuar “por sí misma”, podría sin embargo modificar en mayor o menor medida el efecto de otros factores claramente perjudiciales como las infecciones respiratorias y el tabaquismo materno (85), o haber nacido por cesárea, ser solamente un niño en la casa y tener historia familiar de alergia o asma (86). También hay muchos estudios sobre la formación de la microbiota intestinal desde antes del nacimiento y en el primer año sobre todo, y la inmunidad que pasa de la madre al niño a través de la lactancia (87), pero por las dificultades descritas sigue habiendo controversia en cuanto a la causalidad.

1.3.2.2 Infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias en los primeros meses de vida son un factor de riesgo aceptado generalmente para presentar sibilancias, pero para el desarrollo posterior del asma infantil la evidencia es menos clara. Sobre todo, la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) ha estado en el punto de mira de la etiopatogenia del asma pero, según algunos estudios, sólo es relevante en pacientes con historia familiar de atopia. La infección severa por VRS se ha asociado al asma alérgica en pacientes predispuestos genéticamente (88). También la infección por rinovirus favorece el desarrollo de asma (89). En cuanto a la fisiología de este proceso por el que los virus favorecen el desarrollo de asma hay varias teorías, la alteración del control del tono bronquial puede ser genética

(lo que podría causar la respuesta exagerada al virus), y a esta hiperreactividad bronquial congénita se le puede sumar una lesión secundaria a las infecciones virales que determina hiperreactividad bronquial adquirida (90), quizás por remodelación de la vía aérea como consecuencia de la infección severa temprana por VRS (88). Ambas opciones son fisiológicamente plausibles y se han demostrado en modelos animales de asma (91).

1.3.2.3 Uso de antibióticos

El uso de antibióticos en las fases tempranas de la vida ha sido asociado con la aparición de asma en muchos estudios, postulando que la etiología de esta asociación podría ser la alteración de la microbiota de forma prenatal, perinatal o en los primeros años de vida. Si la exposición postnatal es más o menos significativa que la exposición en el útero es todavía objeto de debate (92,93). Antecedentes de atopia en la familia, y la cuantificación de la exposición en cuanto a número y tipo de antibióticos ha sido investigado y descrito en múltiples estudios, con las conclusiones generales de que, a mayor número y más amplio espectro de los antibióticos, más asociación con el asma (94-96), aunque cuando se intenta dirimir si estos efectos se deben a sesgos como causalidad inversa (los síntomas de asma han causado la prescripción antibiótica) o a confusión por indicación (las infecciones respiratorias por las que se receta el antibiótico son la causa del aumento del asma), la asociación de la prescripción antibiótica con el aumento de asma es más débil (97).

1.3.3 Relacionados con el medio ambiente y otros factores

1.3.3.1 Epigenética del asma

La herencia de algunas enfermedades, la búsqueda de sus posibles causas, y la relación entre factores genéticos y ambientales ha sido aclarada por el concepto de la epigenética, que explica que en determinados procesos en los que unos genes que se creían determinantes para el desarrollo de una enfermedad no lleguen a producirla, y que esto dependería, entre otros factores, de la exposición ambiental de los sujetos estudiados.

La secuenciación del genoma humano es relativamente reciente, y aún más reciente es la técnica de análisis de asociación genético, genetic wide association analysis (GWAS), que busca identificar posibles variaciones genéticas relacionadas con el desarrollo de enfermedades, como por ejemplo el asma (98).

Se han encontrado multitud de variantes en distintos loci de cromosomas que podrían determinar el desarrollo de asma, pero que sin embargo sólo lo hacen en una parte de los que las presentan. También se ha visto que algunos de estos genes están “modificados”, presentan pequeños cambios que sin ser estructurales afectan la expresión del gen, su actividad y las proteínas que codifica, estas modificaciones se pueden transmitir y heredar y se crean generalmente a una edad muy temprana o intra-útero, aunque se pueden modificar durante toda la vida (99).

A los cambios en la expresión del genoma determinados por factores ambientales se les llama factores epigenéticos (100).

Se han descrito algunos mecanismos por los que se producen cambios epigenéticos; la metilación del ADN en algunas regiones promotoras, por la cual esos genes no se expresan, es el más estudiado sobre todo en relación con el tabaquismo materno durante el embarazo. Descritos pero menos estudiados están la modificación postraduccional de las histonas que empaquetan el ADN (acetilación, metilación, fosforilación...), y el control de la expresión de distintos genes por ARN no codificantes, entre otros (101,102).

Estudios con gemelos idénticos, y estudios en poblaciones genéticamente similares pero cuyas circunstancias ambientales han cambiado y eso ha conllevado cambios en la prevalencia de asma en poblaciones genéticamente aisladas, poblaciones con cambios de estilo de vida reciente, y emigrantes, confirman estas teorías sobre los cambios epigenéticos (60,103-105).

1.3.3.2 Familia

1.3.3.2.1 ANTECEDENTES FAMILIARES DE ATOPIA

La presencia de una predisposición genética para el desarrollo de enfermedades atópicas y asma está bien descrita, y los niños nacidos de madre o padre asmático tienen más posibilidades de padecer la enfermedad; aproximadamente un 25% más si uno de los dos padres, 50% si los dos, son asmáticos. La herencia es poligénica y multifactorial, y desde luego no es en absoluto determinante como se ha visto en estudios de gemelos monocigóticos (105). Por ejemplo, modificaciones en el lugar de residencia, el estilo de vida, presencia o no de animales en casa, infecciones, la dieta, etc, se han postulado como posibles factores que pueden afectar el desarrollo final de asma o no. Así, para el desarrollo del asma se tienen que dar la “correcta” combinación de genes interactuando unos con otros, y además los factores externos “adecuados” (106).

1.3.3.2.2 HERMANOS Y POSICIÓN EN LA FAMILIA

Como hemos descrito en el apartado de infecciones respiratorias, la presencia de hermanos mayores suele estar relacionada con un aumento de las mismas, con el consiguiente aumento de sibilancias y asma temprana, en países desarrollados (76,92), mientras que el asma severo se asoció positivamente en el ISAAC III al número total de hermanos, independientemente de la posición del niño en la familia, a nivel global (107). Por otro lado se ha visto también un efecto protector en asma tardía (107,108) que se atribuía a la “hipótesis de la higiene” y protección para el desarrollo de dermatitis y rinoconjuntivitis atópicas también en los estudios del ISAAC III (107).

1.3.3.2.3 NACIONALIDAD Y LUGAR DE RESIDENCIA

La prevalencia de asma varía en el mundo entre países y regiones (56), y como ya hemos descrito, una parte de esa variabilidad es genética, pero otra está relacionada con factores ambientales que determinan también el riesgo de padecer asma, y a factores epigenéticos. Por ejemplo se ha visto que los hijos de inmigrantes tienen el mismo riesgo de asma que

los niños en su lugar de nacimiento, en lugar del de los niños del lugar del que proceden los padres, según un estudio canadiense (104).

1.3.3.3 Climatología

La climatología y su relación con el asma también es objeto de muchos trabajos de investigación y es uno de los factores que mejor se pueden evaluar en estudios internacionales multicéntricos como el GAN.

La distinta climatología puede explicar las variaciones geográficas encontradas entre varios lugares con población por otra parte similar, y en general hay consenso en los resultados: a más humedad y menos sol, más asma (109,110).

También factores relacionados con la humedad como los hongos y los mohos son objeto de muchos artículos (111), así como la flora que es muy distinta según las diversas condiciones climáticas puede ser otro contribuyente al desarrollo del asma a través de exposición a pólenes, como veremos más adelante.

Otro factor geográfico que muchas veces determina la climatología, la altitud sobre el nivel del mar, también ha sido relacionado con diferencias en prevalencia de asma en niños, observándose que a mayor altitud la prevalencia de asma disminuye (110,112,113).

Es difícil separar todos estos factores tan interrelacionados, que además van evolucionando en el tiempo por fenómenos globales; por ejemplo un artículo reciente de posicionamiento de la organización mundial de alergología del 2015 expresa la preocupación por los efectos del cambio climático y la elevación de los niveles de CO₂ ambiental en la salud respiratoria y enfermedades como el asma (114).

1.3.3.4 Factores en el hogar

1.3.3.4.1 ALFOMBRAS O MOQUETAS EN CASA O LA HABITACIÓN

Las alfombras y moquetas se consideran un reservorio de contaminantes ambientales que se dispersan durante las actividades diarias y puedan causar daños a la salud al ser inhalados (115). Se ha estudiado la exposición in útero y/o hasta los 5 años, viendo un aumento de la probabilidad de asma en niños tras exposición a varios factores medioambientales como ácaros, mohos, cucarachas, alfombras, mascotas o humo del tabaco (116). Este es uno de los factores que se creen está siendo un factor importante en el aumento de asma con la industrialización, como en este estudio publicado recientemente en China (117).

1.3.3.4.2 CONTAMINACIÓN: CAMIONES POR SU CALLE

Como forma de evaluar la exposición a contaminación ambiental de los niños encuestados, se pregunta por la frecuencia del paso de camiones por la calle donde vive el niño durante los días laborables. Esta pregunta nos proporciona información sobre la posible exposición en mayor o menor medida a partículas dañinas de los motores diésel, relacionadas con un aumento de los síntomas de asma y alergias, particularmente asma grave (118). Una revisión sistemática y metaanálisis de cohortes desde el nacimiento publicada en el 2015 por Bowatte et al. encontró una asociación clara entre la polución creada por tráfico de camiones y el asma y las alergias (119). También se han descrito mecanismos epigenéticos para justificar esta posible causalidad, como la metilación del DNA o la modificación de histonas, producidas por la polución del tráfico intenso (120,121).

1.3.3.4.3 CONTACTO CON GATOS O PERROS

En el estudio ISAAC fase III se vio que el contacto con gatos podía ser un factor de riesgo para síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eczema en niños de 6-7 años, especialmente en países pobres (122). Una revisión sistemática del 2020 muestra que tener gato podría

ser un factor de riesgo y tener perro un factor protector para el desarrollo del asma. No obstante, la exposición temprana a cualquiera de las dos mascotas (antes de cumplir 2 años) disminuye la probabilidad de desarrollar síntomas de asma y sibilancias en la edad escolar, probablemente por un factor de tolerancia, y tener un antecedente de sensibilización a los alérgenos de dichas mascotas puede convertirse en un factor de riesgo para la exacerbación del asma, tanto en niños como en adultos (123). Sin embargo un metaanálisis también del 2020 concluye que hay un efecto protector de ambos, gatos y perros, particularmente para el desarrollo de asma o rinitis alérgica en sus dueños (124).

1.3.3.5 Uso de Paracetamol

Otro de los factores de riesgo para el desarrollo de asma más controvertidos es el uso de paracetamol. No ha sido posible hasta ahora determinar si es causa de asma, o simplemente la evidencia de asociación se debe a su uso frecuente en infecciones respiratorias o por síntomas que pueden solaparse con los del asma (125). Varios estudios de cohortes, y algunos meta-análisis de los mismos, han atribuido una relación positiva al uso de paracetamol durante el embarazo y el asma infantil (29, 126-128). Esa asociación que parecía clara en la mayoría de los estudios realizados se debate ahora, ya que se piensa que hay factores como asma materna o infecciones respiratorias en la madre que actúan como factores de confusión y no se han tenido en cuenta apropiadamente (129-131). Aunque los mecanismos etiopatogénicos están siendo estudiados y reconocen posible causalidad, por ejemplo por acción de la reducción del glutatión en mecanismos oxidativos en el parénquima pulmonar y respuesta aumentada de los linfocitos Th2, más estudios son necesarios para clarificar esta asociación (132). Tampoco durante la infancia está del todo claro si el uso de paracetamol está asociado con el asma con estudios apuntando en esa dirección, pero sin respuesta concluyente. Weatherall et al. llaman a la realización urgente de ensayos clínicos aleatorizados, ya que si se demuestra el efecto del paracetamol en el desarrollo de asma, éste sería uno de los factores potencialmente modificables con más impacto de la salud pública (133).

1.3.3.6 Dieta

Varios estudios valoran la influencia de la dieta familiar, nutrientes específicos y grupos de alimentos, en el desarrollo de asma (134, 135). Los posibles mecanismos por los que la dieta puede afectar en este sentido incluyen afectación de la microbiota intestinal, y por lo tanto del sistema inmune, las tendencias proinflamatorias de ciertos alimentos, el proceso de preparación de los alimentos con la presencia o no de determinados aditivos y pasteurización, además de la presencia de alérgenos alimentarios (136-138). En el momento actual hay una falta de estudios prospectivos, aleatorios experimentales que estudien la relación de la dieta con la prevención de asma y enfermedades alérgicas en niños, aunque algunos trabajos confieren un papel protector a la dieta mediterránea y algunos alimentos y micronutrientes, como las vitaminas A, D, y E, zinc, frutas y verduras (135).

Los patrones de dieta se están postulando como una alternativa para evaluar las combinaciones de alimentos que son beneficiosos o perjudiciales para determinadas enfermedades crónicas (139) y para establecerlos, aparte de utilizar patrones ya conocidos de dietas tradicionales, se pueden utilizar herramientas estadísticas como el análisis de componentes principales (PCA, principal components analysis), que es un modelo utilizado en artículos epidemiológicos nutricionales para explicar la variabilidad de los alimentos y la relación de su consumo en mayor o menor medida con ciertas enfermedades (134).

Uno de los patrones de dieta más estudiado es la dieta mediterránea y sus posibles efectos protectores en varios aspectos de la salud. Las características de la dieta mediterránea son un alto consumo de productos vegetales (frutas, verduras, legumbres, frutos secos), pan y otros cereales (siendo el trigo el alimento base), el aceite de oliva como grasa principal, y el vinagre (140). Metaanálisis previos sobre la dieta mediterránea como factor protector del asma no resultan concluyentes por la heterogeneidad de los estudios disponibles, aunque se ve efecto protector en cuanto a sibilancias tempranas y tiende a asociarse con menos frecuencia de síntomas respiratorios en la infancia (140-142). También el hecho de que se usen distintas definiciones de los que se considera dieta mediterránea y puntuaciones para medir la adherencia a la misma, dificulta clarificar su efecto sobre el desarrollo de asma, así como la presencia de sesgos y factores de confusión en los estudios

presentados hasta el momento (143, 144). Un estudio prospectivo en 100 niños con asma establecida mostró mejoría tras un año de dieta mediterránea (145).

1.3.3.7 Sedentarismo y obesidad

Es difícil discernir si el sedentarismo es causa o consecuencia del asma. El asma hace que se tolere peor el ejercicio si está mal controlada, y lleva a una vida más sedentaria, mientras que se ha visto también que el sedentarismo y la obesidad crean un “ambiente inflamatorio” que afecta a la vía aérea y puede ser uno de los factores que más claramente ha contribuido al aumento de la prevalencia de asma en el mundo en las décadas pasadas (146). La obesidad es un factor independiente para el desarrollo de asma y está ligada a la dieta, y el sedentarismo (147). La interrelación entre estas dos enfermedades tan complejas y con etiopatogenia genético-ambiental no se entiende todavía del todo, aunque factores genéticos y epigenéticos, así como la inflamación crónica, el metabolismo y el microbioma seguramente tienen una parte importante en el desarrollo de ambas (148-150). Para estudiar el sedentarismo hay dos aspectos que se usan frecuentemente para cuantificarlo: uno es el tiempo de ejercicio físico vigoroso, y el otro (cuantificando qué se hace con el tiempo libre) el uso de pantallas (televisión, ordenador, tablets y similares).

1.3.3.7.1 EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico es un factor protector para el desarrollo del asma y mejora su control cuando está establecida, por sus efectos antiinflamatorios entre otros (151). En el ISAAC III se relacionó la obesidad con el asma en todas las edades, pero en cuanto al ejercicio físico solamente en los adolescentes (y no en los niños de 6-7 años) se vio relación del ejercicio con los síntomas de asma (152). Una reciente revisión en Salamanca ha visto que los niños asmáticos realizaban menos ejercicio semanal que los no asmáticos aunque la diferencia no era significativa (76).

1.3.3.7.2 USO DE PANTALLAS

El uso de teléfonos móviles, *tablets*, ordenadores, videoconsolas, televisión, etc, es cada vez más temprano y extendido en los niños. Su efecto en el desarrollo de asma se asocia sobre todo al sedentarismo que estas actividades habitualmente conllevan. Una reciente revisión sistemática de revisiones ha encontrado evidencia de que altos niveles de uso de pantallas son dañinos para la salud de niños y jóvenes, aumento de la adiposidad, peor dieta, más depresión... pero la evidencia es insuficiente en cuanto al asma (153). Ver la televisión más de 5 horas al día se asoció en el ISAAC III con síntomas de asma (152).

1.3.3.8 Asistencia a centros educativos

La asistencia a guardería ha sido identificada en la mayoría de los estudios como un factor de riesgo de sibilancias tempranas, o asma antes de los 6 años (154,155), sobre todo por la presencia en estos niños de un número más elevado de infecciones respiratorias (78,156). En cuanto al desarrollo del asma se identifica en algunos estudios la asistencia a guardería (las infecciones virales tempranas) en ocasiones como un factor protector (si no existe historia de asma en la madre) (157), o como un factor no concluyente en otros (155).

1.4 IMPACTO DEL ASMA PEDIÁTRICO

El impacto que tiene el asma pediátrica es sin duda importante, pero como describen Chawla et al. en el año 2012, es difícil de cuantificar, incluso en países desarrollados donde los sistemas sanitarios están mejor equipados y se realizan recogidas de datos de forma regular, y esto es debido a las múltiples definiciones de asma y la falta de un test diagnóstico único y de confianza aplicable a todas las edades (66). A nivel global registros de la OMS y la investigación del GAN nos aportan datos sobre este impacto. El segundo y tercer Global Asthma Reports, del 2014 y 2018 respectivamente, también resaltan los nuevos datos sobre la carga del asma a nivel mundial, tanto para los propios pacientes como para la economía de los países, y proponen recomendaciones basadas en la

evidencia sobre las mejores políticas sanitarias, para mejorar el manejo efectivo y rentable del asma, abogando por la prioridad de tales intervenciones y proponiendo la creación de “National Asthma Strategies” (10,158). En los últimos 50 años en los países desarrollados se ha visto dos picos de mortalidad coincidentes con cambios de tratamiento, un pico de ingresos hospitalarios y recientemente se ve un aumento del autodiagnóstico basado en los síntomas, quizás relacionado con un mayor conocimiento de la enfermedad por la población general (Figura 8) (66).

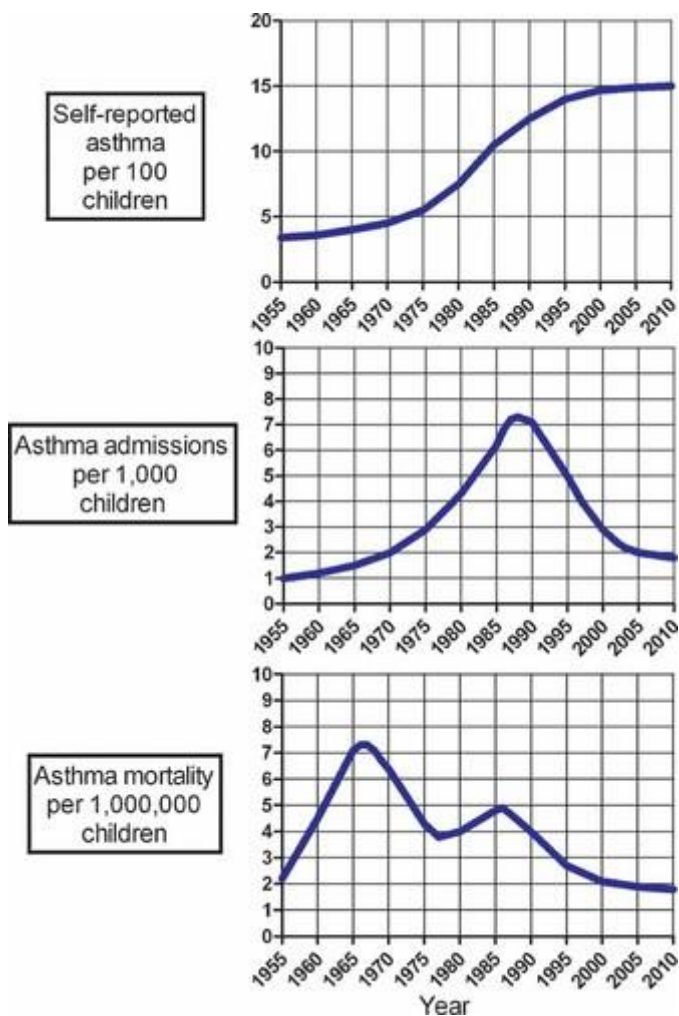


Figura 8: Resumen esquemático de tres epidemias de asma que han ocurrido en los últimos 50 años en países desarrollados. *Arriba: Epidemia actual de autodiagnóstico de síntomas de asma. Medio: Epidemia de ingresos hospitalarios que tuvo un pico en 1990. Abajo: Epidemia de mortalidad por asma con picos en los 1960s y 1980s. Tomado de Chawla et al. 2012 (66)*

Un estudio con datos del año 2008 estimó el coste del 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 1 149 euros, desde 403 euros para la categoría de gravedad más leve a 5 380 euros la más grave. En cuanto a costes directos que estimaba en un 60%, el más elevado era la asistencia en Atención Primaria (AP) y después el gasto farmacéutico. Los costes indirectos (40%) incluían los días de colegio y trabajo perdidos por niños y padres respectivamente. Las hospitalizaciones y las urgencias se pueden evitar con un buen control de la enfermedad, y son muy costosas, por unidad, comparados con las visitas al Pediatra de AP (159).

Casares et al. estudiaron el coste farmacéutico en Castilla y León en pacientes pediátricos del 2005 al 2010, concluyendo que sobre todo los niños menores de 4 años recibieron una prescripción alta de antiasmáticos, que en muchos casos no se alineaba a ninguna guía clínica, con un coste elevado. Este es también un posible factor a mejorar para reducir costes (160).

La mortalidad por asma en niños a nivel mundial es muy baja, con la mayoría de las muertes causadas por falta de acceso a la medicación y/o manejo inapropiado, en países de renta baja. El estudio Global Burden of Disease (GBD), ha usado estadísticas de mortalidad y datos de encuestas de salud, donde estaban disponibles, para estimar dos componentes de la carga de enfermedad en varios países del mundo por una parte, años de vida perdidos por muerte prematura (YLL por sus iniciales en inglés - Years of Life Lost due to premature death) y años de vida vividos con discapacidad (YLD por sus iniciales en inglés - Years of Life lived with Disability). Los años vividos ajustados por discapacidad (DALYs - Disability Adjusted Life Years) son la suma de YLL y YLD (10).

El estudio GBD publica análisis cada pocos años y en el 2016 estableció que el asma, teniendo en cuenta todas las edades, contribuyó a 23.7 millones de DALYs en el mundo. El asma es la causa número 28 en cuanto a mayor carga de enfermedad y más de la mitad de se debió a 3.2 millones de YLD. A nivel global hubo 10.5 millones de YLL atribuidos a muertes prematuras por asma. La distribución de esta carga, representada como DALYs per 100 000 personas, sigue un modelo de distribución bimodal con un pico a los 10-14 años y otro a los 75-79 años, ver Figura 9 (10).

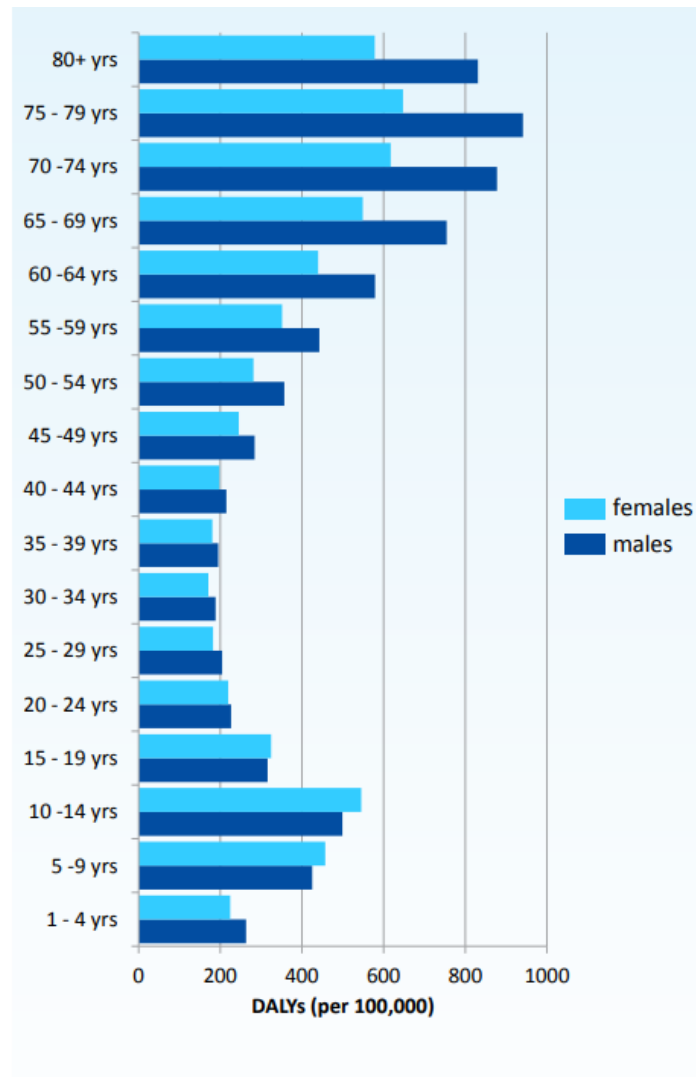


Figura 9: Impacto de la enfermedad medido por DALYs por 100 000 habitantes atribuido al asma por grupo de edad y sexo, 2010. Tomado del *Global Asthma Report 2018* (10)

En España la mortalidad es muy baja, en los últimos 10 años disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE), 2010 al 2019, en la población de 0 a 14 años han fallecido con un diagnóstico de asma una media de 1.9 niños por año (Figura 10) (161). La Tasa de mortalidad por 100 000 habitantes en el 2019 fue de 0.04 en niños de 10 a 14 años, y de 0.06 en niños de 1 a 4 años. En todas las edades ese año la mortalidad por asma fue de 1.83 por 100 000 habitantes (162).

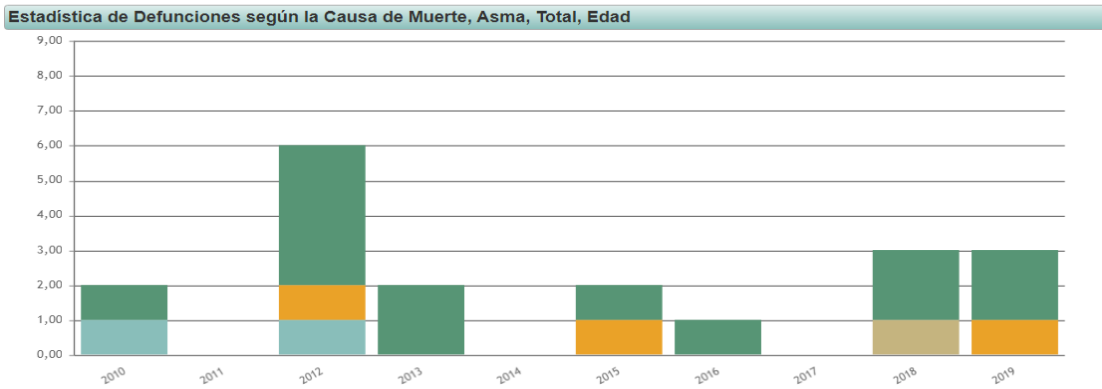


Figura 10: Número de muertes por asma y grupo de edad en España 2010-2019.
Menores de 1 año en azul, de 1 a 4 años en naranja, de 5 a 9 años en marrón y de 10 a 14 años en verde. Tomado de www.ine.es (161)

Sin embargo, los ingresos hospitalarios por asma siguen siendo frecuentes. En España por ejemplo en 2017 hubo un total de 3 767 hospitalizaciones por asma en el grupo de 0 a 14 años. De ellas, 298 ocurrieron en Castilla y León. En cuanto a la atención de Urgencias, en 13 782 ocasiones acudieron niños hasta 14 años a urgencias por asma, de ellos 178 en Castilla y León (162).

2 RINOCONJUNTIVITIS

La rinoconjuntivitis alérgica (RA) se define como un proceso inflamatorio de la mucosa nasal y conjuntival caracterizado por los siguientes síntomas clínicos: rinorrea anterior o posterior, estornudos, lagrimeo, taponamiento o congestión nasal y/o prurito/picor de la nariz y de los ojos. Estos síntomas deben manifestarse durante dos o más días consecutivos y más de una hora la mayoría de los días, y ser mediados inmunológicamente tras la exposición al alérgeno, para diferenciar la RA de rinitis por otras causas, por ejemplo de la rinitis infecciosa. Estos síntomas pueden revertir espontáneamente o con la medicación. (163)

Las guías de clasificación y manejo de la rinitis alérgica se detallan en el programa ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) que se revisa y modifica de acuerdo a la evidencia, desde su inicio en 1999, con actualizaciones regulares, la última en el 2020 (164). A partir de la escala de gravedad se ha diseñado una escala modificada para niños, validada en población pediátrica española por Jáuregui y Montoro en el estudio PEDRIAL (165,166).

Es una enfermedad generalmente infra-diagnosticada y considerada banal por médicos y pacientes que sin embargo se relaciona íntimamente con otras patologías como asma y otitis media, sin estar del todo establecida una relación causal.

Con respecto a la prevalencia, se han hecho estudios sobre la rinitis alérgica en escolares como parte de los estudios ISAAC, y en preescolares con cuestionarios modificados del ISAAC en Portugal (167) y Murcia (168), estableciendo prevalencias globales para el grupo de 6-7 años de 24.9% (Figura 11), con grandes variaciones entre países (de 46.4% en Taiwan a 11.1% en Georgia) y variaciones en el tiempo; la prevalencia global aumentó ligeramente del ISAAC I al ISAAC III, con la mayoría de los centros presentando cambios de menos de 1% por año (169).

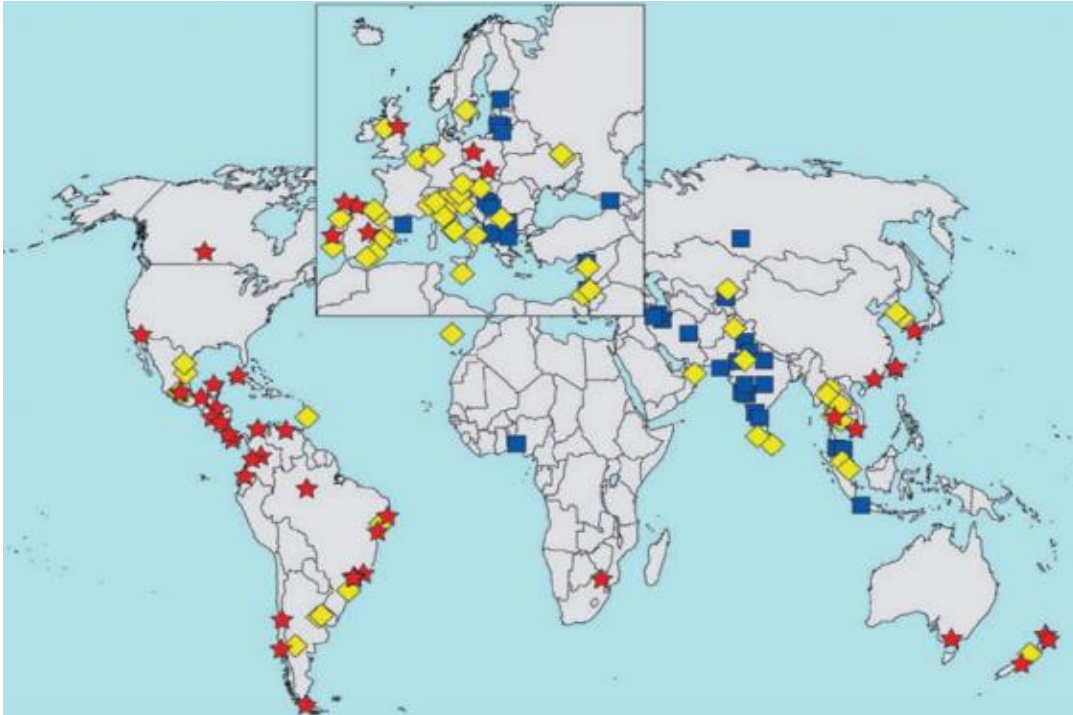


Figura 11: Prevalencia de la rinitis alérgica en el mundo en niños de 6-7 años. Los símbolos indican los valores de prevalencia: cuadrado azul menos del 5%, rombos amarillos de 5 a 10%, y estrella roja más de 10%. Tomado de ISAAC III simposio de Mérida 2009. Presentación del Dr. Luis García Marcos

3 DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad de la piel más prevalente en niños, con síntomas que aparecen generalmente en los primeros 5 años de vida (170). Es una enfermedad inflamatoria de la piel con gran variabilidad clínica, que cursa en brotes y cuyo síntoma guía es el prurito (171).

La DA está íntimamente relacionada con el asma y la rinitis alérgica, se considera la manifestación cutánea de la enfermedad atópica, y su etiopatogenia se basa en una disfunción de la barrera cutánea e inflamación persistente de la dermis con infiltrado linfocitario en personas con una predisposición genética. En particular mutaciones del gen de la filagrina (FLG) han sido relacionadas con la DA, el asma y la rinitis (172).

Es un proceso que cursa habitualmente con placas inflamatorias en la piel, eritematosas, papulosas, con intenso prurito, xerosis y/o liquenificación, presentando distinta localización dependiendo de la edad: en lactantes afecta principalmente a cara y cuero cabelludo, tronco y superficie de extensión de brazos y piernas, en niños de 2 a 12 años es característica en extremidades; muñecas, manos y pies, fosas poplíteas y antecubitales, y también puede aparecer en regiones periorales y perioculares. En la fase adulta que se considera a partir de la adolescencia, la distribución es similar pero las lesiones pueden ser más extensas. Es una enfermedad que en muchos de los casos desaparece con la edad (171).

La prevalencia de DA en los estudios ISAAC fase I y fase III fue de 6.9 y 8.6 % respectivamente para síntomas de eczema flexural en los últimos 12 meses, y de 12.9% y 17.5% para dermatitis atópica alguna vez en la vida, en el grupo de 6 a 7 años. Este aumento de la prevalencia a nivel global en este grupo de edad está reflejado, por países, en la Figura 12 (173). En España el aumento de prevalencia de eczema alguna vez fue de 16.9% a 30.3%, mientras que sólo indicaron que habían tenido síntomas en los últimos 12 meses 3.4% en fase I, y 5.9% en fase III (173). Como la rinoconjuntivitis, DA es una enfermedad infravalorada e infradiagnosticada, sobre todo en sus formas leves.

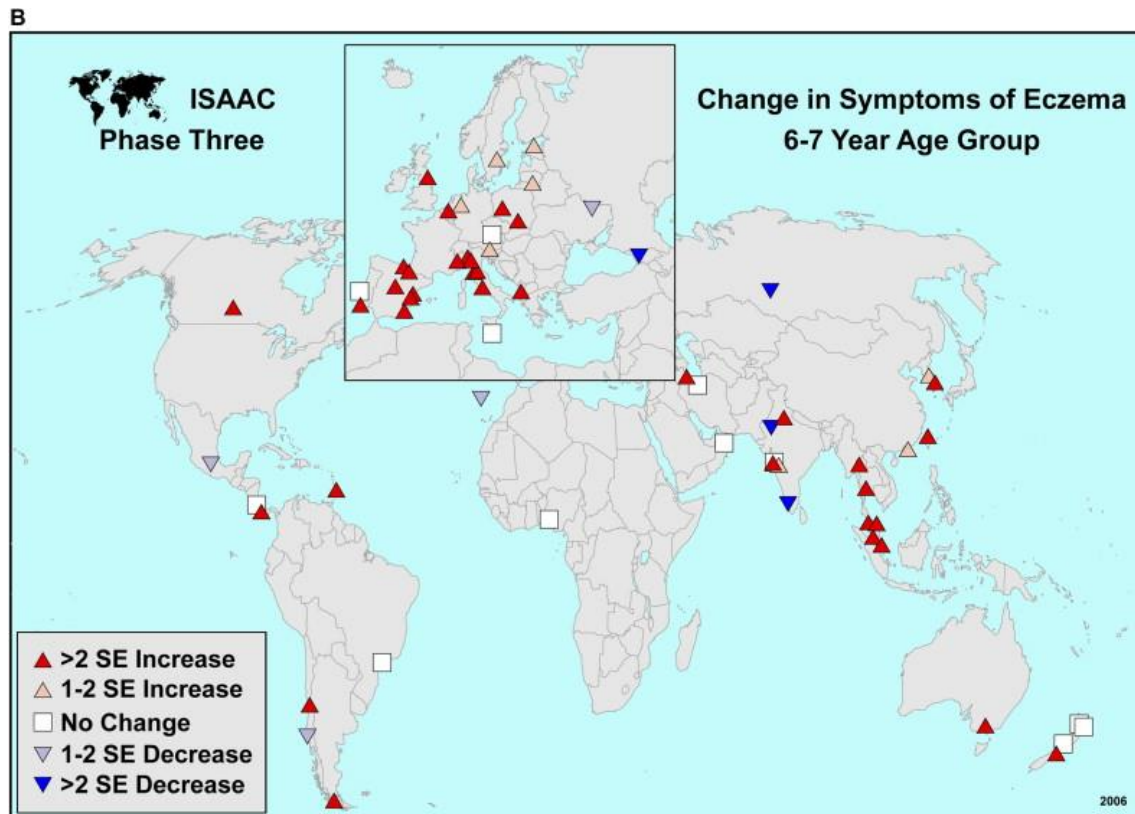


Figura 12: Mapa mundial de síntomas de dermatitis flexural en el último año mostrando cambios en la prevalencia en niños de 6-7 años, en estudios consecutivos de prevalencia realizados con 5-10 años de diferencia. *Los símbolos indican la variación en prevalencia según la leyenda (173)*

4 MARCHA ATÓPICA

Algunos autores defienden que la disfunción de la barrera cutánea puede ser el origen de la marcha atópica: exposición a diversos alérgenos a través de una barrera cutánea permeable (por la disfunción cutánea original y las lesiones de rascado) activa el sistema inmunitario causando inflamación no solo en piel, sino también en mucosas y vía aérea que a su vez favorece la sensibilización a otros alérgenos, formándose un círculo vicioso. Además la barrera cutánea alterada favorece infecciones por bacterias, en particular *Staphylococcus Aureus* cuya superabundancia en DA está relacionada con brotes (174), virus (herpes, molluscum...) y hongos.

La “marcha atópica” es por tanto el concepto de que la DA es la primera en la progresión de otros procesos alérgicos, como asma y rinitis alérgica. Su tratamiento, temprano y exitoso, podría prevenir o atenuar el desarrollo de estos otros procesos, según sugieren algunos autores (175). Los recientes descubrimientos sobre la FLG y su rol en el mantenimiento de la barrera cutánea y la protección contra sensibilización cutánea de alérgenos apoyan esta teoría (176).

5 SITUACIÓN DEL ESTUDIO: SALAMANCA

5.1 POBLACIÓN

Salamanca es la provincia española situada más al sudoeste de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, con una población de 328 784 habitantes en Julio del 2020, de los cuales 144 825 residen en la Capital. Hasta los 14 años incluidos hay 37 481 personas, y 4 829 tienen 6 y 7 años (177). Es la tercera provincia más grande de Castilla y León, con una extensión de 12 349 km². La provincia tiene por tanto una densidad de población muy baja, de 26.6 hab/km² (Figura 13).

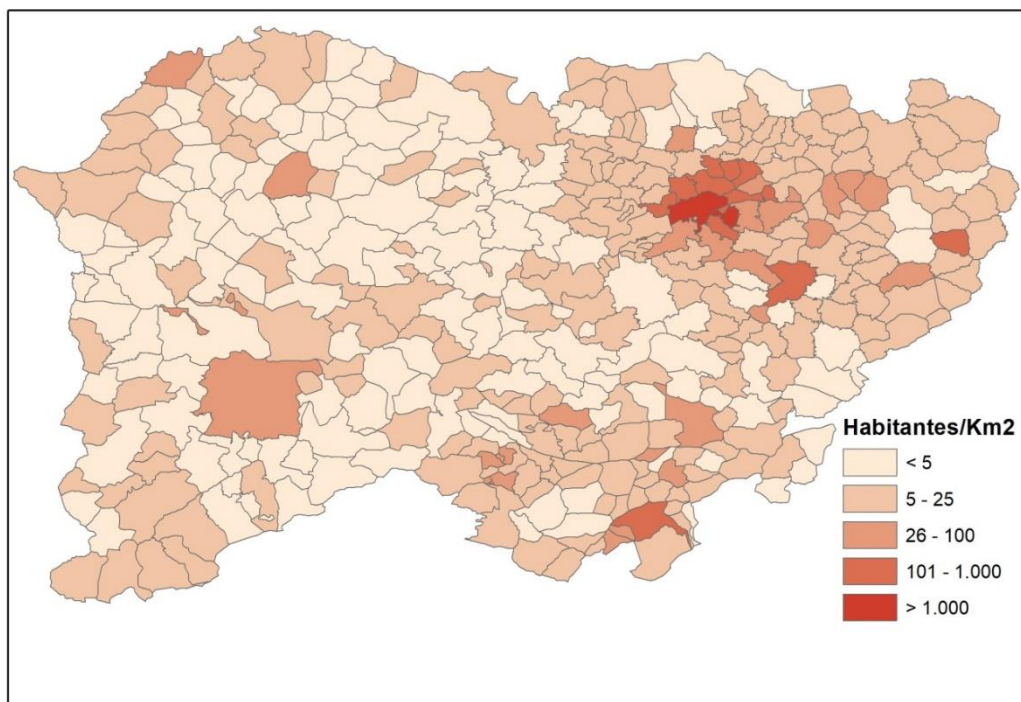


Figura 13: Densidad de Población de Salamanca. Padrón del 2020. Instituto nacional de estadística. Elaboración por Luis Dominguez Villoria, a partir de los datos del padrón 2020 (177)

5.2 GEOGRAFÍA Y CLIMATOLOGÍA

Salamanca capital está a 798 metros sobre el nivel del mar, con localización 40°58'N; 5°40'W, en la Meseta Castellana, pero en la provincia existen grandes variaciones en altitud, del punto más alto en las cordilleras del sur a 2 428 metros sobre el nivel del mar al punto más bajo en el oeste, en la zona de las Arribes, a sólo 116 metros sobre el nivel del mar. La mayoría de la superficie consiste en llanuras a unos 800-900 metros sobre el nivel del mar, con cultivos de cereal y dehesa con encinas, cordillera en el suroeste y el río Tormes salpicado de embalses en su recorrido por la provincia, antes de desaguar en el Duero en la frontera con Portugal. Las sierras de Francia, Gata y Béjar al sur crean paisajes de gran altitud.

El clima es mediterráneo continental, con inviernos muy fríos y veranos muy cálidos y secos, por su altura sobre el nivel del mar y su lejanía a la costa, de más de 300 km en cualquier dirección. La temperatura media anual es de 12°C, pero en invierno las mínimas suelen estar bajo cero en casi toda la provincia.

Por la diversidad geográfica, el clima varía mucho de la zona montañosa a las Arribes, pasando por la meseta, no solo en temperatura sino también en pluviosidad, con muy poca lluvia en la capital, unos 400 l/m² anuales, mientras que la sierra de Béjar recibe unos 1000 l/m² (178) anuales y en la peña de Francia 1200 l/m² (179). La ciudad de Salamanca, que engloba la mayoría de la población, presenta un clima semiárido que se considera estepario, u oceánico verano seco según la clasificación de Köppen (Figura 14).

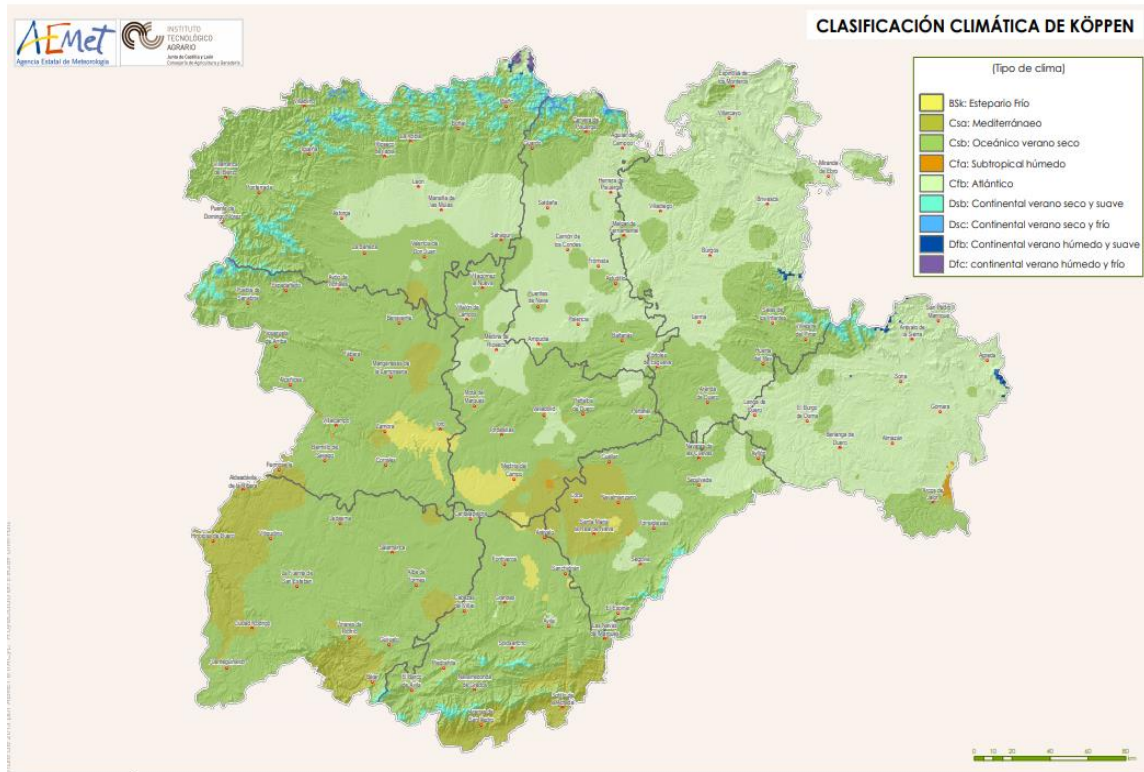


Figura 14: Mapa de Castilla y León con la clasificación Climática de Köppen. Elaborado por AEMET con Datos Fuente del “Atlas Climático Ibérico” editado por AEMET en el año 2011.

5.3 ECONOMÍA, CONTAMINACIÓN AMBIENTAL Y PÓLENES

La economía está basada en los servicios, con la Universidad, el Hospital, la hostelería y el mercado turístico como las principales fuentes de ingresos de la provincia. La industria es escasa y por tanto también la contaminación atmosférica de origen industrial es baja. El índice de contaminación está en nivel 2 de un máximo de 5 (nivel máximo de contaminación según el European Air Quality Index), sobre todo debido al ozono troposférico.

Otro contaminante ambiental es el polen, y aunque por la variedad climatológica también hay mucha variedad de plantas y pólenes, el tipo polínico principal de Salamanca, como en toda Castilla y León, son las gramíneas (Figuras 15 y 16) (180).

Las gramíneas constituyen una familia muy extensa de hierbas anuales o perennes, con más de 10 000 especies, incluidas entre otros en los géneros *Poa*, *Triticum*, *Dactylis*, *Hordeum*, *Avena*, *Secale*, *Lolium*, *Arrhenatherum*, *Agrostis*, *Anthoxantum*, *Bromus*, *Festuca*, *Trisetum*. Su polen se encuentra presente en el aire a lo largo de todo el año, superponiéndose los períodos de polinización de las diversas especies, pero el pico máximo se registra entre finales de mayo y mediados de julio coincidiendo con las floraciones de las más frecuentes. A mediados de septiembre se produce la polinización de alguna otra especie de floración tardía. Es el polen con mayor relevancia alérgica en nuestra área y principal causa de polinosis, entendida como el conjunto de patologías alérgicas producidas por los pólenes. Para producir síntomas se precisan niveles atmosféricos de 30 a 50 granos/m³ de aire, aunque cantidades inferiores pueden ser suficientes para sujetos más sensibles (181).

SALAMANCA 2020

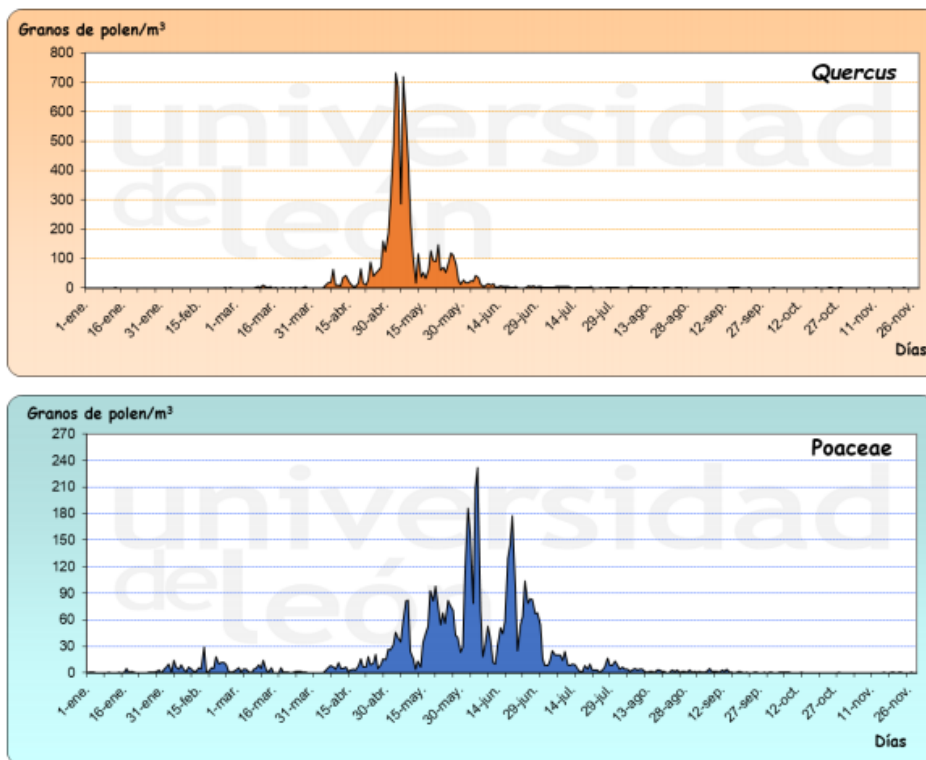


Figura 15. Niveles de polen en Salamanca en el año 2020 de los aeroalérgenos más predominantes. Tomado del histórico de gráficas de niveles de polen de <https://www.saludcastillayleon.es/es/polen/polen-alergia-castilla-leon> (182)

El polen de olivo (*Oleaceae*) es también una fuente importante de alergias en Salamanca, y tiene unos niveles altos en Mayo y Junio. Otras sensibilizaciones menos comunes pero presentes en nuestro medio son a *Chenopodiaceae*, *Plantago*, y *Cupresaceae* (183).

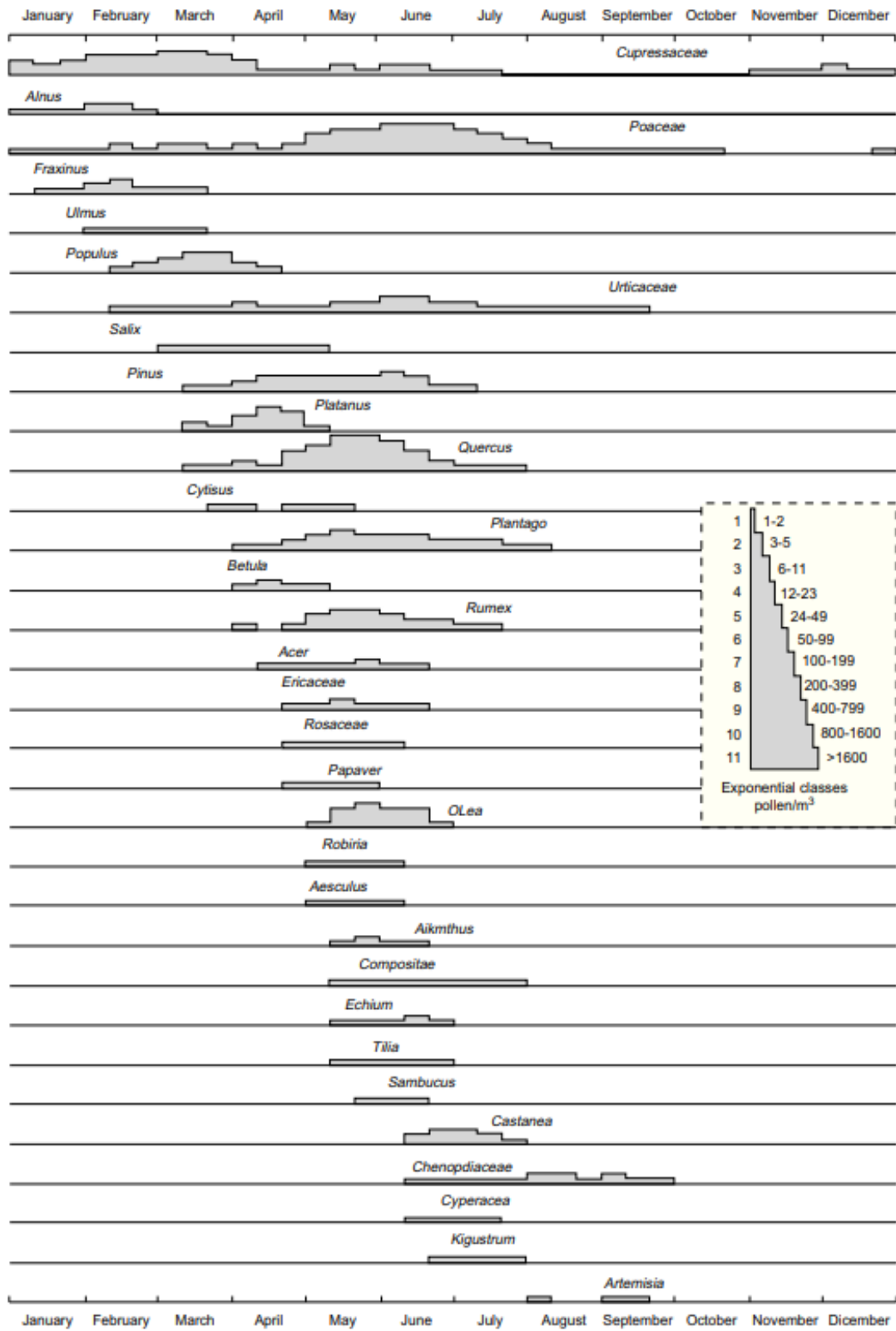


Figure 3 Pollen calendar of Salamanca (2000–2007).

Figura 16: Calendario de polen de Salamanca (2000-2007). Tomada de Rodríguez de la Cruz et al. (180)

5.4 DIETA

Salamanca es la provincia del jamón ibérico de Guijuelo, los embutidos, el hornazo y la chanfaina, aunque la dieta mediterránea en Castilla y León es la predominante, con gran consumo de frutas, huevos, cereales y sobre todo verduras, carne y pescado, comparado con la media española (Figura 17) según la Encuesta Europea de Salud 2020, referida a mayores de 15 años, y sorprendentemente menor consumo de embutidos y fiambres, aunque elevado de dulces (184).

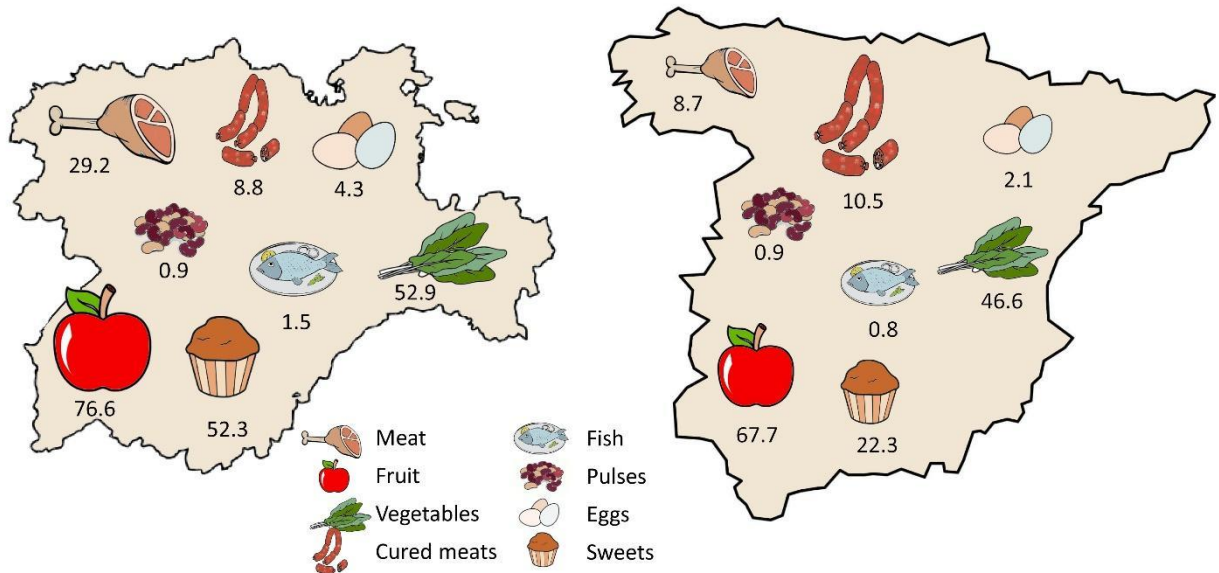


Figura 17: Pictograma del consumo de alimentos en Castilla y León y España según la Encuesta Europea de Salud 2020 (16). Porcentaje de consumo diario de cada grupo de alimentos expresado bajo el dibujo, cuyo tamaño está relacionado con la frecuencia relativa. Elaboración propia con ayuda de Luis Domínguez Villoria

JVSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JVSTIFICACIÓN

El asma y la alergia en la infancia son enfermedades crónicas con una carga importante en cuanto a pérdida de la calidad de vida y gasto para las familias y el sistema sanitario. El diagnóstico de asma infantil no es fácil ya que presenta gran heterogeneidad respecto a los síntomas y la presentación.

La prevalencia del asma en la provincia de Salamanca en niños de 6 y 7 años no ha sido estudiada con anterioridad, sabemos por estudios previos nacionales e internacionales que la prevalencia está aumentando en ciertas zonas mientras se ha estancado en otras. Sobre la etiología del asma y los factores de riesgo y factores protectores existen múltiples teorías, mientras unos parecen evidentes y están claramente identificados (tabaquismo materno como factor de riesgo, lactancia materna como factor protector), sobre otros factores existe aún controversia (duración de la lactancia materna que confiere protección, uso de paracetamol o antibióticos, dieta, etc). Algunos factores son inalterables (base genética), mientras que otros son factores de riesgo modificables, por lo que identificarlos permitirá intervenciones preventivas en el futuro.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la presencia de sibilancias y asma en la población escolar de 6-7 años de la provincia de Salamanca.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses, asma diagnosticada por un médico y asma grave en niños de 6-7 años en la provincia de Salamanca.
2. Conocer la prevalencia de rinitis y dermatitis atópica en la población estudiada.
3. Estudiar los datos demográficos de los niños de 6-7 años de la provincia de Salamanca y determinar si existe relación entre alguno de ellos y patología atópica.
4. Valorar factores de riesgo con especial atención a los antecedentes de atopia, factores ambientales incluyendo alimentación, características de la vivienda, tabaquismo e ingesta de paracetamol, que se asocien a la presencia de sibilancias en el último año, asma diagnosticada por un médico y al asma grave.
5. Describir la utilización de los servicios sanitarios y analizar las medicaciones utilizadas para el tratamiento del asma.
6. Determinar la relación de la dieta mediterránea con la presencia de sibilancias y asma en la población escolar de Salamanca.
7. Obtener medidas de referencia en niños de 6-7 años para valorar tendencias futuras en la prevalencia y gravedad del asma en Salamanca.
8. Analizar los resultados comparando con otros centros españoles e internacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

1 DISEÑO DEL ESTUDIO GAN

Mediante un estudio observacional transversal en niños de 6-7 años de la provincia de Salamanca se evaluó la prevalencia, gravedad y características del asma infantil. Como parte del estudio internacional GAN, este estudio sigue su protocolo, y ha sido registrado como centro participante en la fase I y sus datos incluidos en la base internacional de datos.

La descripción en inglés de los métodos del estudio se encuentra en su totalidad en: <http://globalasthmanetwork.org/surveillance/manual/methods.php>

En este apartado se detallan los pasos seguidos según estas directivas internacionales, describiendo así mismo en cada paso las peculiaridades específicas del estudio en la provincia de Salamanca.

1.1 REGISTRO

El estudio fue registrado por el investigador principal Dr. D. Javier Pellegrini Belinchón en el GAN Global Centre <http://www.globalasthmanetwork.org/surveillance/register.php>. El documento de registro fue completado y enviado junto a una declaración firmada en la que el investigador principal se comprometió a seguir el protocolo del GAN y accedió a que los datos recogidos fueran parte del estudio internacional, y accesibles al público al finalizar el estudio en la página web del GAN.

1.2 CUESTIONARIO PRINCIPAL POR MÓDULOS

Para la redacción del cuestionario se emplearon las tres páginas principales de los estudios ISAAC. Se hizo para asegurar que fueran comparables las respuestas en cuanto a epidemiología básica y progresión temporal del asma en el mayor número de poblaciones posible. Se incluían módulos sobre síntomas y posibles factores de riesgo. En el GAN fase I se han expandido estos módulos para incluir preguntas sobre el manejo del asma. El cuestionario final incluye aspectos referentes a síntomas y gravedad de los mismos, consumo de recursos, factores de riesgo y/o protección y medicación utilizada. Investigadores de los distintos centros pueden incluir al final preguntas adicionales, pero hay que tener en cuenta su posible impacto en las tasas de participación. El Centro de Datos Central del GAN debe recibir y archivar esas preguntas adicionales. En España se añadieron 7 preguntas extra sobre la audición y el ronquido de los niños, de la pregunta 69 a la 75. El cuestionario utilizado en el presente estudio fue el mismo de la Fase I del GAN.

El cuestionario específico para el Centro Salamanca queda recogido en el Anexo 1. Los cuestionarios de los niños de 6-7 años fueron contestados por los padres o tutores.

La primera página es una presentación y breve explicación del estudio GAN a la familia, junto con unas instrucciones para rellenar de forma correcta el cuestionario y que pudiera ser leído por el escáner.

En la primera parte de la segunda página del cuestionario se solicitan datos antropométricos del niño/a participante, fecha y colegio donde está escolarizado.

En Salamanca no se recogieron los datos de peso y talla de los niños en los colegios, como está especificado en el cuestionario en esta parte, por motivos logísticos y de permisos, y solamente unos pocos padres rellenaron estos datos, por lo que no podemos analizarlos.

Las preguntas 1 a 17 son acerca de la respiración del niño que participa en el estudio.

Las preguntas 18 a 25 están referidas a problemas de rinitis que presenta el niño participante en el estudio en ausencia de resfriados, gripes u otras enfermedades infecciosas respiratorias.

Las preguntas 26 a 33 se refieren a problemas de piel del niño.

Las preguntas 34 a 39 son sobre el embarazo y el nacimiento del niño.

Las preguntas 40 a 50 se refieren a los primeros 12 meses de vida del niño.

Las preguntas 51 a 64 son acerca de otros aspectos de la vida y medio ambiente del niño.

Las preguntas 65 a 68 se refieren a los últimos 12 meses de vida del niño, e incluyen preguntas sobre alimentación, mascotas y uso de paracetamol.

Las preguntas 69 a 75 son acerca de la audición y ronquido del niño, y no serán objeto de estudio en esta Tesis.

Aparte de analizar las respuestas a las preguntas incluidas en el cuestionario se crearon algunas variables combinando respuestas de varias preguntas, que detallamos a continuación.

1.2.1 Nuevas variables utilizadas

Asma grave: Se consideró asma grave si habían respondido sí a tener sibilancias en los últimos 12 meses, y además una al menos de las siguientes en los últimos 12 meses: “cuatro o más ataques de sibilancias”, “se despiertan una o más veces por semana por sibilancias” y/o “tienen un ataque lo suficientemente severo para no poder decir más de dos palabras seguidas sin parar a respirar”.

Antecedentes de rinoconjuntivitis: Se consideró que un niño tenía antecedentes de rinoconjuntivitis si contestó positivamente a ambas preguntas: 18 “¿Ha tenido este

niño/a alguna vez estornudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe?” y 22 “¿Ha tenido este niño/a estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos en los últimos 12 meses?” del cuestionario.

Antecedentes de dermatitis atópica: Se estimó que un niño tenía antecedentes de dermatitis atópica si ha contestado positivamente a ambas preguntas: 26 “¿Ha tenido este niño/a alguna vez manchas rojas en la piel que pican, y que aparecen y desaparecen, por lo menos durante 6 meses?” y 28 “Estas manchas rojas que pican, ¿le han salido alguna vez en alguno de estos lugares?: pliegues de los codos, detrás de las rodillas, empeine del pie, bajo las nalgas o alrededor del cuello, ojos u orejas” del cuestionario.

Antecedentes de atopia: se ha considerado que un niño tenía antecedentes de atopia si tenía antecedentes de rinoconjuntivitis o de dermatitis atópica.

Comienzo de asistencia a centro educativo: Se estableció y calculó esta variable a partir de las preguntas 51 y 52, en las que se preguntaba a los padres si el niño había ido a guardería y/o a escuela infantil, y la edad a la que comenzaron la asistencia. Se usó la primera edad de asistencia a cualquiera de las dos para crear una variable que nos indica la edad del primer contacto con algún centro educativo. Se ha realizado el análisis por meses, y también en intervalos: 0-6 meses, 7-11 meses, 12 a 23 meses y 24 meses o más.

Pantallas: Se formuló esta variable a partir de las preguntas 54 y 55, que preguntaban por el tiempo, en una semana normal de 7 días, que se dedicaba a ver Televisión, DVD... (pregunta 54) y usar el ordenador, “Tablet”, “play station”, “smartphone” o internet... (pregunta 55). Ambas se contestaban con “Menos de una hora =1, una hora o más, pero menos de tres horas =2, tres horas o más, pero menos de cinco horas =3, cinco horas o más =4”. Para ver el tiempo total que cada niño pasaba con pantallas hemos agrupado las respuestas para cada niño como sigue:

- grupo 1, “bajo uso de pantallas”: aquellos con respuestas 1 a ambas, estos niños usan pantallas menos de dos horas diarias.

- grupo 2, “uso moderado”: los que respondieron 2 a alguna pregunta y 1 a la otra, estos niños estaban expuestos a pantallas más de 2 pero menos de 4 horas.

- grupo 3, “uso alto”: los que respondieron 2 a las dos preguntas, o 3 a alguna pregunta y 1 a la otra. Estos niños utilizaban pantallas más de 2 pero menos de 6 horas.

- grupo 4, “uso muy alto”: los que han contestado 3 a las dos, 3 a una y 2 a la otra, o 4 a alguna de las preguntas o a las dos. Estos niños estaban expuestos a pantallas más de 6 horas diarias.

Dieta mediterránea; Scores de Dieta mediterránea de 11 y 22 alimentos: Para estudiar la dieta mediterránea en los niños se calcularon dos puntuaciones (*scores*) de la Dieta Mediterránea (MDS22 y MDS11), según el modificado de Psaltopoulos et al. por García Marcos et al. usados en estudios previos(41, 185, 186). En ambos se tienen en cuenta los alimentos considerados como alimentos incluidos en la dieta Mediterránea y se puntúa el consumo de estos alimentos en una escala constituida por 0, 1 y 2, de menor a mayor frecuencia de consumo; y los alimentos considerados como fuera de la dieta Mediterránea, puntúan su consumo inversamente, es decir, en una escala constituida por 0, 1 y 2 de mayor a menor frecuencia de consumo.

La diferencia entre los dos *scores* reside en el número de alimentos utilizado ya que el cuestionario utilizado para el MDS11 fue el del ISAACIII, y para el MDS22 el del GAN, que es más completo. Para adaptar las respuestas de nuestro cuestionario y calcular el MDS11, hemos tenido que unir las dos preguntas de verduras, frescas y cocinadas (65.4 y 65.5), en una, y las dos de comida rápida, hamburguesas y comida rápida excluyendo hamburguesas (65.20 y 65.21), en otra, utilizando como valor de la respuesta el más alto de las dos. La suma de los puntos para cada alimento daría una puntuación total de 0 a 22 puntos para el MDS11 y de 0 a 44 puntos para el MDS22, sabiendo que, a mayor puntuación, mayor adherencia a la dieta mediterránea.

Sibilancias recientes: Esta variable no es nueva como las anteriores, sino simplemente ha sido recodificada para incluir las respuestas negativas a la pregunta anterior, en la cual se da instrucción de saltar a otra sección si la respuesta es negativa. “Sibilancias en los últimos 12 meses”, “sibilancias recientes”, “sibilancias en el último año” o “sibilancias en el año previo a la encuesta” refieren todos a esta misma variable, que se ha utilizado en el ISAAC para identificar la prevalencia de sibilancias (185).

1.3 PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Para el estudio GAN se pidió una tasa de participación de al menos 70% para niños de 6-7 años, centros con menos de 60% serán excluidos del estudio global ya que la falta de participación podría ser debida a absentismo escolar por síntomas de asma, rinitis o dermatitis atópica, creando por tanto un sesgo en el estudio.

En nuestro caso se pidió a los colegios que recordaran a los padres la importancia de devolver el cuestionario completo en caso de que no lo trajeran en una fecha determinada, y se volvió a pedir a los niños que faltaron. La tasa de participación en nuestro estudio fue del 74%, por lo que los datos se han podido incluir en la Fase I del estudio GAN internacional.

1.4 CONTROL DE CALIDAD, PRESENTACIÓN Y TRADUCCIÓN

Para asegurar la confianza en los resultados obtenidos hay que cuidar la calidad de los datos recogidos y seguir los procedimientos establecidos por el Centro de Datos Central del GAN, donde se envía un informe en el momento en que se presentan los datos del estudio.

Este informe explica la metodología seguida por cada centro y cómo se aplicó el protocolo GAN en Salamanca. Debe explicar la definición geográfica del centro, en nuestro caso la provincia de Salamanca, el método de selección de los colegios y centros educativos, las tasas de participación, entrada de datos, los detalles de la traducción al español del cuestionario y la vuelta a traducir al inglés por un traductor diferente para asegurar la calidad y reproducibilidad del cuestionario. Este cuestionario se hizo de forma estandarizada para toda España, con las mismas preguntas y una impresión uniforme, asegurando consistencia. El orden de las preguntas SI/NO fue definida a priori.

Se envió el informe de seguimiento y monitorización al Centro de tratamiento de datos en Auckland (Nueva Zelanda) el 29 de junio del 2019 (Anexo 2).

1.5 TAMAÑO MUESTRAL Y POTENCIA DEL ESTUDIO

El tamaño muestral necesario para detectar diferencias en la gravedad del asma es mayor que el requerido para detectar diferencias en la prevalencia del asma en general, ya que la prevalencia del asma grave es mucho menor. La necesidad de un tamaño muestral de 3000 participantes en cada grupo de edad que se estableció en los estudios ISAAC para clarificar un número importante de hipótesis en un estudio internacional de esta magnitud, y se mantiene para los estudios GAN, y dicho tamaño proporciona las siguientes potencias:

- 1) Prevalencia de sibilancias: si la prevalencia anual de sibilancias de un centro es 30% y en otro 25%, la potencia del estudio con 3000 participantes sería del 99%, con un nivel de significancia del 1%.
- 2) Prevalencia de sibilancias graves: si la prevalencia anual de asma grave de un centro es 3% y en otro 5%, la potencia del estudio con 3000 participantes sería del 90%, con un nivel de significancia del 1%.

Aunque algunos centros tienen fuentes limitadas de población se considera que deben ser incluidos en las comparaciones de prevalencia. La siguiente Tabla 1 muestra el efecto de los cambios del tamaño muestral en la potencia para distinguir diferencias en la prevalencia de asma.

Como el muestreo se realiza por colegios, puede ser que se produzca un efecto de agrupamiento. Los tamaños muestrales son suficientemente grandes para tener una potencia suficiente en la presencia de correlaciones moderadas entre grupos. Esto se ha evaluado adecuadamente durante los estudios ISAAC.

Tabla 1: Tamaño muestral y potencia

Prevalencia de asma				
Potencia (%) (nivel de significación 1%)	Diferencias contrastadas			
Tamaño muestral	5% v 3%	5.5% v 3%	6% v 3%	6% v 4%
5000	99	>99	>99	98
4000	97	>99	>99	93
3000	90	98	99	82
2000	71	89	97	60
1000	34	53	71	26

La recomendación en cuanto al tamaño de la muestra era de 3000 sujetos, pudiendo reducirse el número según el tamaño del centro investigador con un mínimo de 1000 participantes, excepto si el estudio se realizaba en una isla nación con menor número total de niños de esa edad.

En Salamanca no se alcanzaron los 3000 niños incluidos por la limitación en cuanto a número de niños total de esas edades. Se consiguió una tasa de participación suficiente para pertenecer al estudio, con un tamaño muestral de 2388 niños de los 3242 disponibles.

1.6 CENTROS COLABORADORES

Las características de los centros participantes están descritas en el manual, se animaba a la participación de cualquier región de cualquier país del mundo que estuviera interesada en realizar el estudio, siempre y cuando hubiera investigadores dispuestos a realizar el estudio según el protocolo GAN. Se buscaban particularmente centros en regiones o países donde no se hubiera realizado ningún estudio anterior o donde estudios previos habían provisto datos diferentes entre regiones similares, y la comparación de centros urbanos y rurales dentro del mismo país o centro regional. Los participantes no debían ser reclutados sistemáticamente para ningún otro estudio sobre asma o alergias, aunque a nivel particular algún niño podría haber formado parte de otro estudio.

En nuestro estudio participaron niños de 51 colegios, de los cuales 12 eran colegios rurales.

1.7 PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

1.7.1 Selección

El estudio GAN requiere la participación de niños de 13-14 años de forma obligatoria, y de forma opcional, pero muy recomendada, ampliar el estudio a niños de 6-7 años, y los padres de los participantes de cualquier edad. Cada grupo asociaba un cuestionario particular; el de los niños de 6-7 años era completado por los padres de estos niños, mientras que los de 13-14 años y los de los padres eran completado por los mismos participantes.

En la provincia de Salamanca se realizó el estudio en niños de 13-14 años y en niños de 6-7 años. Se decidió no realizar el cuestionario referido a los padres y propuesto como no obligatorio en el GAN debido a la experiencia en otros centros en los que se observó una caída de la participación entre los niños debido a que los padres tendrían que rellenar tres cuestionarios en vez de uno en el caso de los niños de 6-7 años.

1.7.2 Criterios de inclusión

La población de interés fue el grupo de niños de 6-7 años escolarizados en la provincia de Salamanca.

La unidad de inclusión era el colegio, y dependiendo del número de niños de 6-7 años que había en el centro de estudio se podían incluir todos los colegios o hacer una selección aleatoria de los mismos.

En nuestro caso debido a la pequeña población de Salamanca todos los colegios con más de 20 niños de 6-7 años fueron contactados tras recabar la autorización de la delegación en Salamanca de la Conserjería de Educación, para invitarles a formar parte del estudio. Fueron incluidos todos los colegios que cumplían los requisitos de participación y que los

directores accedieron. Los tutores de las clases de Primero y Segundo de Educación Primaria recibieron el cuestionario y lo distribuyeron a los padres de todos sus estudiantes junto con la carta del investigador principal explicando el estudio e invitándoles a formar parte del mismo (ver primera página del Anexo 1). Si la tasa de participación era baja en algún colegio se intentó maximizar la participación en dos ocasiones más. En Salamanca se recogieron datos desde el 24/1/2017 al 17/11/2018, y la mayoría de los cuestionarios fue recogida antes de la principal estación polínica.

1.7.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron colegios según los siguientes criterios:

- El número de alumnos de las edades incluidas era menor de 20
- Los padres de menos de 10 niños del colegio contestaron los cuestionarios
- Los directores del colegio se negaron a participar en el estudio

Un total de 22 colegios con un total de 275 niños no fueron seleccionados porque no cumplían el requisito de tener al menos 20 niños de esas edades. Otros 22 colegios fueron excluidos porque sus directores se negaron a participar en el estudio, y 854 niños de 6-7 años no participaron porque sus padres no respondieron al cuestionario en los colegios incluidos.

2 TRATAMIENTO DE LOS DATOS

2.1 OBTENCIÓN DE LA BASE DE DATOS

Los cuestionarios fueron escaneados por medio de un escáner Scanner Fujitsu fi-6770 gestionado por un software de reconocimiento de marcas (Remark Office OMR 2014, Paoli, PA, USA). Las copias de los cuestionarios quedaron almacenadas para su posterior envío al Centro de Datos; así como el nombre del software y su documentación. Este software tenía la capacidad para exportar los datos en archivo .CSV. Además, era indispensable que fuera capaz de reconocer errores en la cumplimentación que serían seguidos de la comparación con el cuestionario escaneado para permitir una corrección manual.

Para ello, en Salamanca los cuestionarios se mantendrán durante un periodo de tiempo según los requerimientos del Comité Ético. La base de datos obtenida tras el escaneo fue enviada al Centro nacional de datos en Cartagena, donde se realizó la depuración de los datos, y la realización de las correcciones oportunas. Los errores obvios detectados en los datos demográficos fueron subsanados tras consultar con el Investigador Principal, ningún otro dato de los cuestionarios fue cambiado.

2.2 ANÁLISIS DE DATOS

Los análisis fueron realizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics para Windows, versión 26 (IBM, Armonk, NY, USA).

Siguiendo las recomendaciones del manual del GAN, las no respuestas y las respuestas incorrectas al cuestionario se incluyeron en los denominadores de las prevalencias.

2.3 ESTUDIO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo en base a los análisis ya realizados en las bases de datos del estudio ISAAC previos. Se ha realizado un análisis descriptivo y exploratorio sobre la tendencia de prevalencia, gravedad y características del asma infantil, consumo de recursos y uso de medicación, utilizando para ello tablas de frecuencias, gráficos de sectores y tablas de contingencia para la descripción de las variables cualitativas estudiadas, y estadísticos descriptivos como medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación típica o recorrido intercuartílico) para las variables cuantitativas.

La prevalencia se entiende como la proporción de individuos que presentan una característica determinada en el momento del estudio, en este caso variables relacionadas con las sibilancias y asma infantil. Se ha expresado en porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Para analizar las posibles asociaciones entre variables cualitativas se utilizó el test Chi-cuadrado, y para analizar las posibles diferencias en las variables cuantitativas teniendo en cuenta sibilancias recientes, asma confirmada por un médico y asma grave se utilizó el test U de Mann-Whitney.

Para estudiar si ciertas variables condicionan la manifestación de síntomas de asma se realizó un análisis de regresión logística proporcionando odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y p-valores.

Análisis de regresión logística

Con el fin de evaluar la influencia de cada una de las variables independientes (x_i) sobre una variable dependiente o respuesta (y) se utilizó el análisis de regresión logística. Dicha variable dependiente debía ser dicotómica o binaria, pero las independientes podían ser tanto cualitativas como cuantitativas.

A través de este análisis se obtienen las conocidas OR que permiten cuantificar el riesgo de que ocurra una situación en presencia de un factor de riesgo. Las odds son medidas de efecto entendidas como el cociente entre el número de eventos y el número de no eventos, cuyo rango va de 0 a infinito. Por lo que la OR expresa la relación o ratio entre la probabilidad de que ocurra el evento y la probabilidad de que no ocurra. Su interpretación consiste en:

- Si $OR = 1$: 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 $OR > 1$: Implica que el suceso se produce con más probabilidad si existe el factor de riesgo.
- Y si $OR < 1$: Implica que el factor estudiado se comporta como factor de protección, ya que el suceso se da con menor probabilidad en su presencia.

El IC 95% que acompaña a la OR indica con una probabilidad del 95% los posibles valores de OR.

Una variable tendría un efecto estadísticamente significativo si el p-valor asociado es menor a 0.05.

De esta manera se estudió la relación o el efecto de cada una de las variables del cuestionario sobre la variable respuesta pertinente: “sibilancias recientes”, “asma confirmada por un médico” o “asma grave”, y conociendo cuáles son factores de riesgo o factores protectores para cada una de estas variables principales.

Análisis multivariante

Se realizó un modelo de regresión logística multivariante para obtener los factores de riesgo o de protección independientes que explicaran las sibilancias recientes, el asma confirmada por un médico y el asma grave en niños de 6-7 años.

Con el fin de encontrar el mejor ajuste para describir la relación entre cada variable respuesta binaria y un conjunto de variables independientes (x_1, \dots, x_p) se llevaron a cabo tres análisis de regresión logística múltiple, uno para cada una de las variables principales

del estudio. Y se obtuvieron los odds ratios ajustados (aOR) con los IC 95% correspondientes.

La ecuación del modelo general utilizado sería:

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

π_1 es la probabilidad de que un niño quede clasificado en el grupo sin sibilancias recientes

π_i es la probabilidad de que un niño quede clasificado en el grupo i

x_j son los potenciales factores de riesgo que serán examinados con el modelo

β_j cuantifica el efecto que tiene cada factor de riesgo.

Y del mismo modo para el asma confirmada por un médico o el asma grave.

En el análisis multivariante los resultados se presentan ajustados por las variables significativas para los síntomas estudiados, exceptuando aquellas variables que presentaban gran colinealidad con otras, es decir, mostraban una asociación muy fuerte de modo que casi todos los sujetos en ambas variables formaban parte de los mismos grupos que en la otra; un ejemplo muy claro en nuestra muestra sería por ejemplo la presencia de antecedentes de atopia, variable construida a partir de los niños con rinitis o dermatitis atópica; atopia contiene a ambas variables y añadir éstas al modelo sólo serviría para confundir el efecto de cada variable en el parámetro estudiado. La presencia de colinealidad en las variables que incluimos en el modelo multivariante hace que los resultados del análisis sean menos fiables, y se hace muy difícil separar el efecto de cada variable incluida.

El nivel de significación requerido a lo largo del estudio ha sido del 5% ($p < 0.05$).

3 APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL ÁREA DE SALAMANCA

El proyecto del estudio fue presentado al Comité de Ética del Área de Salamanca para su aprobación, y se consideró que se ajustaba a las normas éticas y de buena práctica clínica el 23 de enero del 2016.

Consentimiento informado por asentimiento se obtuvo de los padres de los participantes. Los datos son protegidos con las garantías de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Para analizar los datos no hemos recibido ninguna información identificatoria de los niños participantes.

Salamanca ha recibido fondos para realizar este estudio de la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León (GRS 1239/b/16) y de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP).

RESVLTADOS

1 DATOS DEMOGRÁFICOS Y DESCRIPTIVA

Se recogieron encuestas de las clases de primero y segundo de primaria de 51 colegios de la provincia de Salamanca desde enero de 2017 a noviembre de 2018. De 3 242 niños en esas clases, los padres de 2 388 respondieron al cuestionario de 75 preguntas, lo que nos proporciona una tasa de participación del 73.7%. Un 23.6% eran colegios rurales, el resto se encontraban en la capital. De ellos 1 199 eran niñas, 1 193 niños, y 6 no identificaron su sexo.

Un 96% de los que respondieron eran de raza blanca, el 4% restante se dividía en raza gitana, hispanoamericana, asiática, y menos de un 0.5% de norteafricanos y subsaharianos. No contestaron a la pregunta sobre la raza del niño un 21.9% de los padres (ver Figura 18).

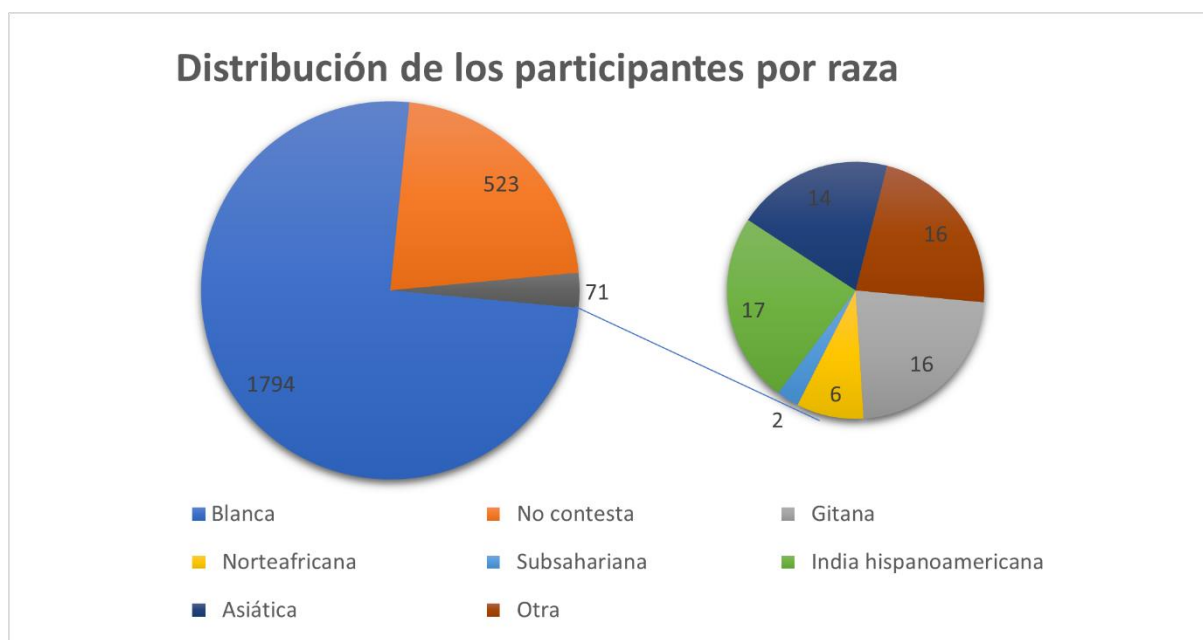


Figura 18: Distribución de los niños de 6-7 años por raza

Nacionalidad y lugar de residencia

El 97.7% de los niños nacieron en España, y el 1.8% (n=43) nació en otros países; Brasil, China, Vietnam, República Dominicana, Venezuela, México, Perú, Andorra, Argentina, Ecuador, Etiopía, Francia, Hungría, India, Inglaterra, Irlanda, Mali, Marruecos, Panamá, Portugal, Rusia y Ucrania; y el 0.5% no respondió. Un 99.8% habían vivido en España más de 3 años (lo que a su edad equivale a más de la mitad de sus vidas).

Prematuridad y bajo peso al nacer

En cuanto a datos sobre prematuridad, 285 niños nacieron 3 semanas antes de la fecha prevista para el parto, de los cuales el 56,1% fueron niños y el 43.9% niñas. Esto supone el 6.9% de niños y el 5.4% de niñas del total, y se observó asociación entre la prematuridad y el sexo de los niños ($\text{Chi}^2=4.562$, $p=0.033$)

El peso al nacimiento varió de 1 a 5.5 kg, con una mediana de 3.2 kg y un rango intercuartílico (RIQ) de 0.7 kg). También se observaron diferencias significativas en el peso al nacer por sexo según la U de Mann-Whitney ($p=0.003$).

Contacto con animales de granja durante el embarazo

Durante el embarazo 191 (8%) madres tuvieron contacto al menos una vez por semana con animales de granja.

Tabaquismo materno

Durante el embarazo 332 mujeres fumaban (13.9%). No tenemos datos sobre la exposición al humo del tabaco por parte de los progenitores en ningún otro momento de la vida del niño ya que no se incluía en el cuestionario GAN.

Paracetamol en el embarazo

Con respecto al uso del paracetamol durante el embarazo, un 44.6% de las madres contestaron no haber tomado nunca paracetamol, 39.8% solamente una vez durante el embarazo y 7.2% lo tomó una vez al mes o más.

Alfombras o moquetas durante el embarazo

Durante el embarazo había alfombras o moqueta en el dormitorio de la madre de 399 niños (16.7%), en el cuarto de estar de 689 (28.9%) y en otras habitaciones de la casa de 307 niños (12.9%). El 53.8% de las madres no tenía alfombras o moquetas en casa.

Alimentación en el primer año de vida

Un 86.3% de los niños fue alimentado con lactancia materna en algún momento, de ellos la mitad aproximadamente (41.3%) recibió lactancia materna menos de 6 meses, un 26.8% de 6 a 12 meses y el 17.3% más de 12 meses. Esta lactancia materna fue exclusiva durante menos de dos meses en un 22.1% de los niños, de 2 a 4 meses en un 24.7%, de 5 a 6 meses en un 30%, y finalmente más de 6 meses en un 8.6% (Tabla 2).

Tabla 2: Distribución de los niños por tiempo de alimentación con lactancia materna

	n	%
Tiempo alimentado con lactancia materna		
Menos de 6 meses	987	41.3
Entre 6 y 12 meses	639	26.8
Más de 12 meses	413	17.3
Tiempo alimentado con lactancia materna sin añadir otros alimentos		
Menos de 2 meses	527	22.1
De 2 a 4 meses	589	24.7
De 5 a 6 meses	716	30.0
Más de 6 meses	205	8.6

Tabla 3: Frecuencia del tipo de leche que el niño tomó durante más tiempo, por periodo

	De 0 a 6 meses		De 7 a 12 meses	
	n	%	n	%
Leche materna	1340	56.1	500	20.9
Lactancia artificial	897	37.6	1598	66.9
Leche entera pasteurizada	15	0.6	52	2.2
Leche baja en grasa	4	0.2	7	0.3
Leche UHT	6	0.3	9	0.4
Leche fresca de granja, hervida	11	0.5	4	0.2
Leche fresca de granja, sin hervir	NA	NA	8	0.3
Leche de soja	13	0.5	3	0.1
Ninguna de las anteriores	7	0.3	27	1.1
No sabe	1340	56.1	15	0.6

NA=esta respuesta no estaba disponible para ese grupo de edad

En los primeros 6 meses, los niños tomaron mayoritariamente leche materna (56.1%) seguido del consumo de leche artificial (37.5%), sin embargo, del 7° al 12° mes los participantes tomaban principalmente leche artificial (66.9%), seguida de la leche materna (20.9%) (Tabla 3).

Infecciones respiratorias y uso de antibióticos en el primer año de vida

En cuanto a las infecciones respiratorias en el primer año de la vida, los datos se expresan en la Tabla 4. Un 14.9% de los niños habían tenido neumonía o bronconeumonía diagnosticada en alguna ocasión.

Tabla 4: Número de infecciones respiratorias en los primeros 12 meses (n=2388)

	n	%
Infecciones el primer año de vida		
Ninguna	1239	51.9
Una vez	536	22.4
Entre 2 y 5	436	18.3
6 o más	103	4.3
Neumonía alguna vez	356	14.9

Los datos sobre la toma de antibióticos durante el primer año de vida se exponen en la Tabla 5. Estos antibióticos fueron prescritos para el tratamiento de infecciones respiratorias según los padres para un 25.1%, es decir, un 64.7% del total de los niños que recibieron antibiótico (599/925).

Tabla 5: Frecuencia de uso de antibióticos en los primeros 12 meses (n=2388)

	n	%
Sí	925	38.7
Una vez	407	17.0
Entre 2 y 5 veces	436	18.3
Más de 5 veces	59	2.5
Para Infecciones respiratorias	599	25.1

Uso de paracetamol

Aproximadamente la mitad de los niños, 46.6%, tomó habitualmente paracetamol para la fiebre durante el primer año de vida (Tabla 6).

Durante el año previo a la encuesta, solamente un 10.8% no habían tomado paracetamol, mientras que un 76.9% lo tomó al menos una vez en ese periodo y 11.1% lo usó al menos una vez al mes.

Tabla 6: Frecuencia del uso de Paracetamol en los distintos momentos de la vida del niño (n=2388)

Uso de paracetamol		n	%
Durante el embarazo	Nunca	1065	44.6
	Al menos una vez	950	39.8
	Al menos una vez al mes	108	4.5
	Más de una vez al mes	65	2.7
	No lo sé	163	6.8
En el primer año de vida	Sí	1114	46.6
En el último año de vida	Nunca	259	10.8
	Al menos 1 vez al año	1836	76.9
	Al menos una vez al mes	264	11.1

Antecedentes de atopia

No se dispone de información sobre los antecedentes familiares de atopia, ya que no se ha realizado el GAN para padres, pero sí de antecedentes personales de atopia. Las variables de antecedentes de atopia, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica han sido creadas según lo detallado en el apartado 1.2.1 de Material y Métodos.

La prevalencia de antecedentes personales de atopia en los niños de nuestra muestra es del 15.3%. Un 8.9 % presentaron síntomas de rinoconjuntivitis y un 8.7 % de dermatitis atópica. Solamente 58 niños (2.4%) tenían ambos rinoconjuntivitis y dermatitis atópica.

Hermanos y posición en la familia

Un 5.1% de los niños incluidos en este estudio eran gemelos o mellizos. Un 43.4% tenían hermanos mayores, un 33.9% hermanos menores, un 24% eran hijos únicos y solamente un 4.7% tenían hermanos mayores y menores. La Tabla 7 presenta la distribución de frecuencias según la cantidad de hermanos de los niños, observando que los que tenían hermanos, tanto mayores como menores, principalmente tenían uno.

Tabla 7. Distribución de frecuencias del número de hermanos por niño

Número de hermanos/as	Mayores		Menores		Total hermanos	
	n	%	n	%	n	%
0	1332	55.7	1552	64.9	574	23
1	874	36.6	751	31.4	1578	62.8
2	131	5.5	55	2.3	274	10.9
3	21	0.9	3	0.1	53	2.1
4	4	0.2	1	0.0	7	0.3
5	5	0.2	1	0.0	5	0.2
> 6	1	0.0	-	-	4	0.2

Alfombras o moquetas en algún momento de la vida del niño

La mayoría de los niños han dormido toda su vida en habitaciones con suelos lisos (suelos de madera, enlosados, linóleo...) sin alfombras. La Tabla 8 muestra destacados en amarillo los valores más frecuentes en cada momento de la vida del niño. Un tercio ha tenido alfombras en algún momento de su vida, pero el uso de moquetas en nuestro medio es raro (menos de un 3% las ha tenido alguna vez).

Tabla 8: Distribución de frecuencias de tipo de suelo existente en el hogar en distintos momentos de la vida del niño

	Nunca		Ahora		Primer año		Otro momento	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Moqueta	1891	79.2%	35	1.5%	14	0.6%	27	1.1%
Suelo sin alfombra	207	8.7%	1497	62.7%	744	31.2%	444	18.6%
Suelo con alfombra	1065	44.6%	572	24%	199	8,3%	276	11.6%
Suelo de tierra	1792	75%	10	0.4%	4	0,2%	7	0.3%

Ciento once familias (4.6%) hicieron cambios en la casa a causa de la alergia o el asma del niño para prevenir problemas respiratorios, de ellos 50 habían respondido sí a tener asma alguna vez, 82 habían tenido sibilancias alguna vez, y 49 sibilancias en los últimos 12 meses.

Contaminación: camiones por su calle

En cuanto a la frecuencia de paso de camiones por la calle del niño en días laborables, los padres respondieron nunca o raras veces en un 81.6% de las ocasiones (Tabla 9). El 14.4% indicaron una frecuencia media de tráfico durante el día y menos del 3.0% una frecuencia alta (casi todo el día y la noche).

Tabla 9: Frecuencia del tránsito de camiones por la calle donde vive el niño

	n	%
Nunca	631	26.4
Raras veces	1318	55.2
Frecuentemente durante el día	344	14.4
Casi todo el día y la noche	69	2.9

Contacto con animales

Respecto a la convivencia con animales, en el primer año de vida un 5.2% de las familias tenían gato en casa y un 12.9% perro, y esa cantidad aumentó a un 6.3% de las familias con gato y un 15.0% con perro en los 12 meses previos a la encuesta.

Referido al contacto con animales de granja, durante el último año un 6.3% de los niños estuvieron en contacto al menos una vez por semana. Solamente 7 niños durmieron alguna vez sobre una piel de oveja natural (0.3%). El 92.3% de los encuestados tampoco tuvo contacto regular con animales de granja como vacas, cerdos, ovejas o aves de corral durante el primer año de vida.

Ejercicio físico

Preguntamos a los padres cuántos días a la semana su hijo hacía ejercicio físico, y que éste fuera lo suficientemente vigoroso para que su respiración se acelerase, y las respuestas fueron: nunca u ocasionalmente 437 (18.3%), una o dos veces por semana 686 (28.7%), tres o más veces por semana 1217 (51%).

Uso de pantallas

En cuanto a las horas dedicadas a ver la televisión, incluidas películas y vídeos, o a los ordenadores incluidos videojuegos, smartphones, tabletas y uso general de internet, las respuestas están recogidas en la Figura 19. La mayoría de los niños pasaban 1 hora o más pero menos de 3 horas a la semana viendo la televisión, el 25.6% dedica menos de 1 hora y el 18.8% más de 3 horas; sin embargo, en cuanto al ordenador la gran mayoría de los niños (63.8%) dedica menos de 1 hora a esta actividad, aunque el 26.8% dedica entre 1 y 3 horas y el 7.7% más de 3 horas.

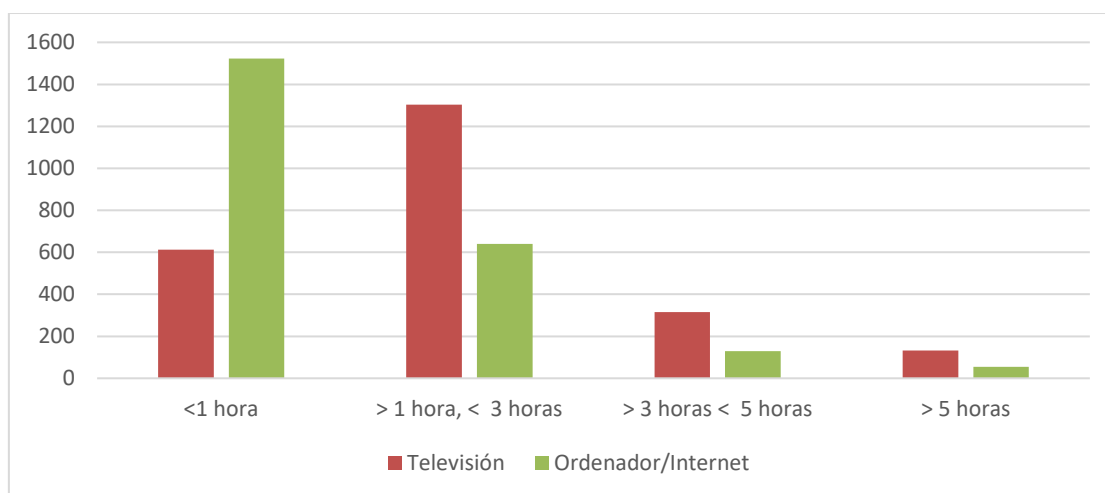


Figura 19: Número de niños según horas de uso de los dos tipos de pantallas, en una semana típica, cada 24 horas

Sumando el tiempo empleado por cada niño en las dos preguntas, vemos que muchos niños empleaban mínimo de 1 a 4 horas diarias en el uso de pantallas. Solamente el 20.2% de los niños respondieron menos de una hora a ambas preguntas (uso bajo de pantallas), y un 13.7% emplean 5 horas o más en cada tipo (uso muy alto) (Tabla 10).

Tabla 10: Tabla cruzada de frecuencias de uso de televisión y ordenador

HORAS DE USO DIARIO	Ordenador, tablet, play station, smartphone...				
	<1 hora	1 - 3 h	3 - 5 h	5 horas o más	Total
Televisión, DVD...					
<1 hora	482	107	7	5	601
1 - 3 horas	874	372	36	8	1290
3 - 5 horas	117	129	57	9	312
5 horas o más	46	27	29	31	133
Total	1519	635	129	53	2336

	Uso de pantallas	Tiempo total	Número de niños	Porcentaje N=2388
	Bajo	< 2horas	482	20.2%
	Moderado	1 - 6 horas	981	41.1%
	Alto	4 - 6 horas	496	2.8%
	Muy alto	> 6 horas	377	13.7%
	No contesta		52	2.2%

Asistencia a centros educativos

Un 76.2% de los niños acudieron a la guardería de los 0 a los 3 años, y un 99.1% acudieron a la escuela infantil de los 3 a los 6 años. Por intervalos de edad se puede observar que el mayor porcentaje de niños empiezan a acudir a centros educativos entre los 12 y 23 meses, seguido de los que tienen más de 24 meses (Ver Figura 20). La mediana de edad de comienzo de la asistencia a un centro educativo fue de 16 meses, RIQ=17.

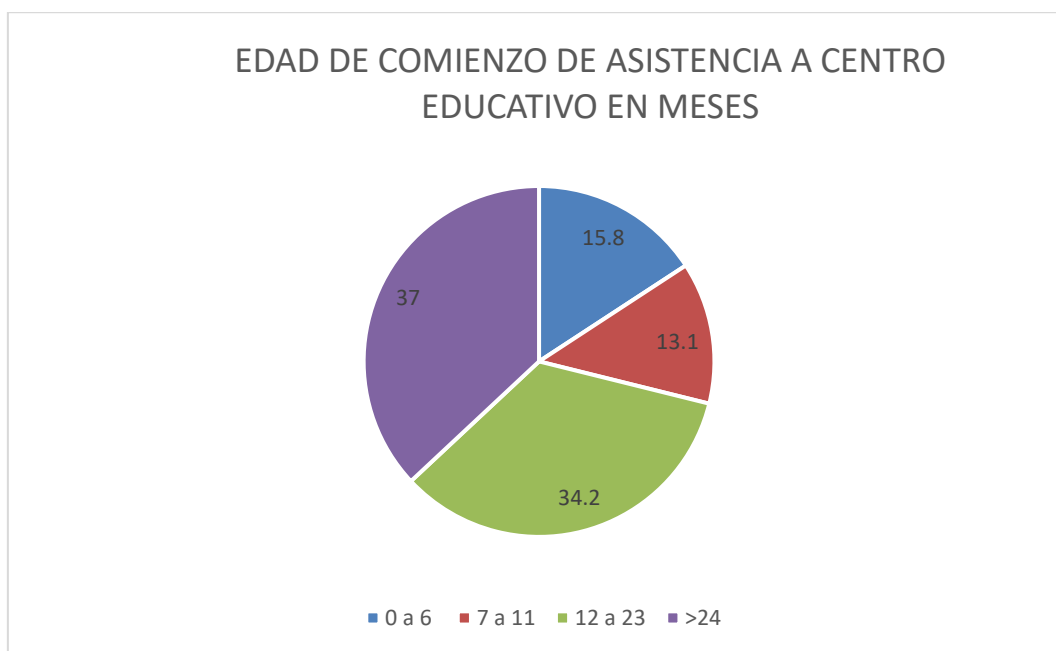


Figura 20: Edad de comienzo de la asistencia a un centro educativo, en porcentaje de niños por intervalo de tiempo

Sin embargo, en la Figura 21 se presenta la variable de edad de comienzo de la asistencia a un centro educativo en meses de una manera continua. Como se ve, hay un aumento de las frecuencias de comienzo alrededor de los 6 meses, 12 meses, 24 meses y 36 meses.

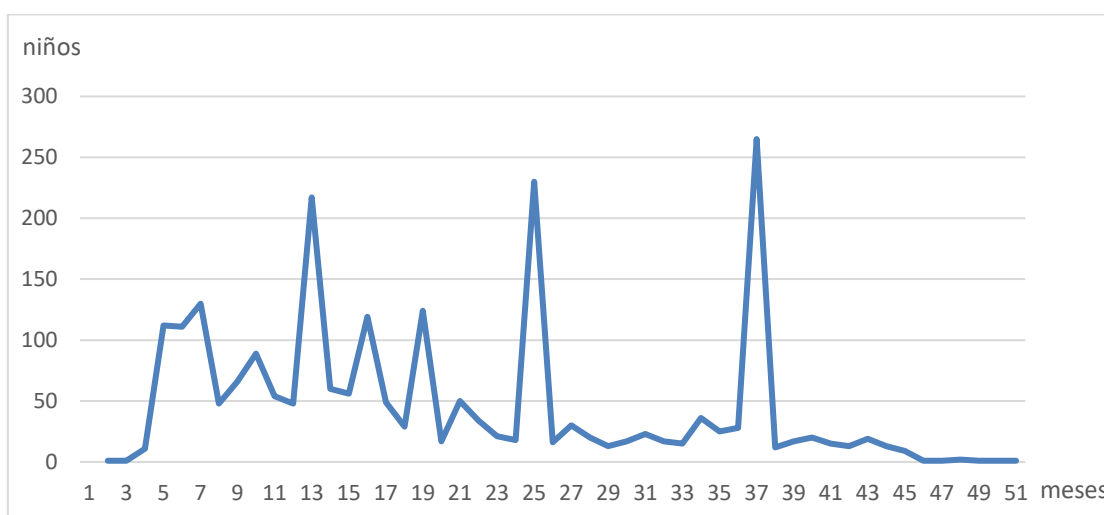


Figura 21: Comienzo de la asistencia a un centro educativo en meses

2 SIBILANCIAS Y ASMA: PREVALENCIA

En este apartado se presentan los resultados de las principales variables sobre prevalencia y manejo de sibilancias y asma en los niños de 6-7 años.

La Tabla 11 muestra que haber tenido sibilancias alguna vez, recientemente, durante el primer año de vida o mientras se realizaba ejercicio durante el año previo, haber tenido asma o tos nocturna en el año previo se encuentran relacionados con el sexo del niño ($p < 0.05$).

El 33.4% de los padres indicaron que sus niños habían sufrido alguna vez sibilancias, observando más casos en niños que en niñas. El 19.4% de los niños de 6-7 años sufrieron sibilancias durante su primer año de vida, observando también mayor porcentaje del sexo masculino.

Los niños que habían padecido ataques de silbidos, en su mayoría habían tenido entre 1 y 3 ataques durante el último año. Únicamente el 4.8% de los niños se había despertado por la noche a causa de silbidos o pitos en el pecho, el 1.5% una o más noches por semana de media. Y sólo el 1.1% de los niños había tenido silbidos tan importantes durante el último año como para impedirle la fluidez de habla.

Tabla 11. Prevalencia de síntomas, diagnóstico y gravedad respiratoria en niños de 6-7 años, total y por sexos (n=2388)

	Total		Niño (n=1193)		Niña (n=1189)		p-valor*
	n	%	n	%	n	%	
Sibilancias recientes	219	9.2	142	11.9	77	6.5	0.006
Sibilancias alguna vez	797	33.4	455	38.1	342	28.8	<0.001
Sibilancias en el primer año de vida	463	19.4	284	23.8	179	15.1	<0.001
Asma alguna vez	191	8.0	125	10.5	65	5.5	<0.001
Diagnóstico de asma confirmado por un médico	166	7.0	106	8.9	59	5.0	0,924
Ataques de silbidos último año							
Ninguno	20	0.8	13	1.1	7	0.6	0.654
1-3	154	6.4	102	8.5	52	4.4	
4-12	41	1.7	27	2.3	14	1.2	
>12	7	0.3	3	0.3	4	0.3	
Silbidos nocturnos último año							
Nunca	110	4.6	69	5.8	41	3.4	0.627
<1 noche/semana	78	3.3	54	4.5	24	2.0	
>=1 noche/semana	35	1.5	22	1.8	13	1.1	
Sibilancias que limitan el habla en el último año	27	1.1	20	1.7	7	0.6	0.252
Asma grave	72	3.0	43	3.6	29	2.4	0.097
Sibilancias durante el ejercicio en el último año	103	4.3	65	5.4	38	3.2	0.008
Tos nocturna en el último año	544	22.8	297	24.9	247	20.8	0.039

*p-valor para la relación de las variables sobre sibilancias con el sexo

2.1 SIBILANCIAS EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES

La prevalencia de sibilancias en los últimos doce meses en nuestra muestra fue de 9.2%. (Tabla 11).

La prevalencia de sibilancias alguna vez en los participantes fue del 33.4%. Estas sibilancias comenzaron para 345 niños a la edad de menos de un año, de 1 a 2 años para 259, de 3 a 4 años para 122, de 5 a 6 años para 49 y de más de 6 años para 19 (Tabla 11).

De todos los que respondieron haber tenido sibilancias alguna vez, aproximadamente una cuarta parte (219/797, 27.5%) tuvieron sibilancias en los doce meses previos a la encuesta.

2.1.1 Análisis univariante de los factores de riesgo y protectores para las sibilancias recientes

Al realizar un análisis de regresión logística univariante, que se muestra en la Tabla 12, aparecieron como factores de riesgo para la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses el sexo (ser varón), la prematuridad, el tabaquismo materno en el embarazo, haber tenido alguna infección respiratoria en el primer año de vida, independientemente del número, una neumonía en algún momento o algún antibiótico en el primer año.

El número de antibióticos no está asociado a las sibilancias, pero sí el que fueran para tratar una infección respiratoria. Haber presentado atopia, bien en forma de rinoconjuntivitis o dermatitis atópica también es un factor de riesgo.

En cuanto al tratamiento con paracetamol, aparece como factor de riesgo para padecer sibilancias su consumo más de una vez al mes durante el embarazo, y su uso al menos una vez al mes en los últimos 12 meses.

El comienzo de asistencia a un centro educativo, en meses, también aparece como un factor de riesgo.

Tabla 12: Análisis univariante de los factores de riesgo en relación con sibilancias recientes

	Sibilancias recientes (n=219)		Análisis univariante	
	n	%	OR(IC 95%)	p-valor
Sexo varón	142	64.8	0.5(0.4-0.7)	<0.001
Prematuridad	40	18.3	1.7(1.2-2.5)	0.003
Contacto con animales de granja: embarazo	15	6.8	0.8(0.5-1.4)	0.486
Tabaquismo materno	41	18.7	1.5(1.0-2.1)	0.040
Lactancia materna alguna vez	184	84.0	0.8(0.6-1.3)	0.425
Lactancia materna: tiempo				
Menos de 6 meses	85	38.8		0.458
Entre 6 y 12 meses	53	24.2	1.0(0.7-1.4)	0.817
Más de 12 meses	43	19.6	1.2(0.8-1.8)	0.287
Lactancia materna exclusiva: tiempo				
Menos de 2 meses	48	21.9		0.689
De 2 a 4 meses	56	25.6	1.1(0.7-1.6)	0.794
De 5 a 6 meses	56	25.6	0.9(0.6-1.3)	0.438
Más de 6 meses	20	9.1	1.1(0.6-1.9)	0.780
Infección respiratoria en el primer año	130	59.4	2.0(1.5-2.7)	<0.001
Infecciones 1er año: número				
Ninguna	81	37.0		<0.001
una infección	50	22.8	1.5(1.0-2.1)	0.037
de 2 a 5 infecciones	63	28.8	2.4(1.7-3.5)	<0.001
6 o más infecciones	17	7.8	2.9(1.6-5.1)	<0.001
Neumonía alguna vez	82	37.4	4.4(3.2-5.9)	<0.001
Antibiótico en el primer año de vida	106	48.4	1.6(1.2-2.2)	0.001
Número de antibióticos en el primer año				
1	43	19.6		0.741
2-5	53	24.2	1.2(0.8-1.8)	0.464
6 o más	6	2.7	1.0(0.4-2.4)	0.959
Antibiótico para infecciones respiratorias	85	38.8	2.0(1.3-3.1)	0.003
Atopia	96	43.8	5.1(3.8-6.9)	<0.001
Rinitis	76	34.7	7.3(5.3-10.2)	<0.001
Dermatitis atópica	42	19.2	2.7(1.8-3.9)	<0.001
Hermanos mayores	90	41.1	0.9(0.7-1.2)	0.599
Alfombras en la casa durante el embarazo				
No había alfombras	130	59.4	1.3(1.0-1.7)	0.091
Dormitorio de madre	30	13.7	0.8(0.5-1.2)	0.212
En cuarto de estar	56	25.6	0.8(0.6-1.1)	0.272
En otras habitaciones	23	10.5	0.8(0.5-1.2)	0.272

Tabla 12 continuación

		Sibilancias recientes (n=219)		Análisis univariante	
		n	%	OR(IC 95%)	p-valor
Frecuencia del paso de camiones por la calle					
	Nunca	64	29.2		0.197
	Raras veces	106	48.4	0.8(0.6-1.1)	0.139
	Frecuentemente durante el día	39	17.8	1.1(0.7-1.7)	0.533
	Casi todo el día y noche	7	3.2	1.0(0.5-2.4)	0.919
	Gato en casa primer año	10	4.6	0.9(0.4-1.7)	0.661
	Perro en casa primer año	23	10.5	0.8(0.5-1.3)	0.331
	Contacto con animales de granja: primer año	12	5.5	0.9(0.5-1.6)	0.655
	Gato en casa último año	11	5.0	0.8(0.4-1.5)	0.444
	Perro en casa último año	33	15.1	1.0(0.7-1.5)	0.953
Paracetamol en el embarazo					
	Nunca	89	40.6		0.021
	Al menos una vez durante el embarazo	79	36.1	1.0(0.7-1.4)	0.997
	Al menos 1 vez/mes	15	6.8	1.8(1.0-3.2)	0.057
	Más de una vez/mes	11	5.0	2.4(1.2-4.8)	0.013
	Paracetamol en el primer año de vida	108	49.3	1.2(0.9-1.6)	0.259
Paracetamol en los últimos 12 meses					
	Nunca	20	9.1		<0.001
	Al menos 1 vez/año	142	64.8	1.0(0.6-1.6)	0.976
	Al menos 1 vez/mes	56	25.6	3.3(1.9-5.6)	<0.001
Ejercicio					
	Nunca u ocasionalmente	46	21.0		0.259
	1 ó 2 veces/semana	66	30.1	0.9(0.6-1.3)	0.599
	>= 3 veces/semana	99	45.2	0.7(0.5-1.1)	0.125
Uso de Pantallas					
	< 1 h	43	19.6		0.984
	1 - 3 h	91	41.6	1.0(0.7-1.5)	0.839
	3 - 5 h	45	20.5	1.0(0.7-1.6)	0.845
	>= 5h	35	16.0	1.2(0.5-2.7)	0.704
Televisión					
	< 1 h	58	26.5		0.860
	1 - 3 h	116	53.0	0.9(0.7-1.3)	0.665
	3 - 5 h	32	14.6	1.1(0.7-1.7)	0.706
	>= 5h	11	5.0	0.9(0.4-1.7)	0.686
Ordenador					
	< 1 h	136	62.1		0.884
	1 - 3 h	59	26.9	1.0(0.8-1.4)	0.840
	3 - 5 h	14	6.4	1.3(0.7-2.3)	0.421
	>= 5h	5	2.3	1.0(0.4-2.7)	0.920
Comienzo de asistencia a centro educativo		21.0±12.0		1.0(1.0-1.1)	0.009

2.2 ASMA DIAGNOSTICADA POR UN MÉDICO

El 8% de los niños participantes en el estudio había tenido asma alguna vez, según la respuesta de los padres, y este diagnóstico de asma había sido confirmada por un médico en el 6.9% (Tabla 11).

De los niños que tuvieron sibilancias en los últimos 12 meses, un 58.1% tenía asma diagnosticada por un médico. Estas dos variables se encuentran relacionadas ($p < 0.001$).

De los niños con asma confirmada por un médico, un 28.9% tenía asma grave, mientras que de los que tenían asma grave, solamente un 67.6% estaba diagnosticado por un médico. También estas dos variables estaban asociadas entre si ($p < 0.001$).

2.2.1 Análisis univariante de los factores de riesgo y protectores para el asma diagnosticada por un médico

Según el análisis de regresión logística univariante, en la Tabla 13, aparecen como factores de riesgo para la presencia de un diagnóstico de asma por un médico el sexo (ser varón), la prematuridad, haber tenido alguna infección respiratoria en el primer año de vida, sobre todo si dos o más, una neumonía en algún momento o algún antibiótico en el primer año.

El número de antibióticos sí está asociado al asma diagnosticada por un médico, y también el que fueran para tratar una infección respiratoria. Haber presentado atopía, bien en forma de rinoconjuntivitis o dermatitis atópica también es un factor de riesgo, igual que para las sibilancias.

En cuanto al tratamiento con paracetamol, aparece como factor de riesgo su utilización durante el primer año de vida y al menos una vez al mes en los últimos 12 meses, pero no su uso en el embarazo.

Haber recibido lactancia materna exclusiva más de 6 meses aparece como un factor de protección ante el asma infantil.

Tabla 13: Análisis univariante de los factores de riesgo en relación con el asma diagnosticada por un médico

	Asma diagnosticada por un médico (n=166)		Análisis univariante	
	n	%	OR(IC 95%)	p
Sexo varón	106	63.9	0.5(0.4-0.7)	<0.001
Prematuridad	29	17.5	1.6(1.0-2.4)	0.031
Contacto con animales de granja: embarazo	12	7.2	0.9(0.5-1.6)	0.649
Tabaquismo materno	30	18.1	1.4(0.9-2.1)	0.130
Lactancia materna alguna vez	140	84.3	0.9(0.6-1.5)	0.758
Lactancia materna: tiempo				
Menos de 6 meses	72	43.4		0.460
Entre 6 y 12 meses	37	22.3	0.8(0.5-1.2)	0.232
Más de 12 meses	30	18.1	1.0(0.6-1.5)	0.963
Lactancia materna exclusiva: tiempo				
Menos de 2 meses	48	28.9		0.033
De 2 a 4 meses	32	19.3	0.6(0.4-0.9)	0.019
De 5 a 6 meses	52	31.3	0.8(0.5-1.2)	0.230
Más de 6 meses	8	4.8	0.4(0.2-0.9)	0.020
Infección respiratoria en el primer año	99	59.6	2.0(1.4-2.7)	<0.001
Infecciones 1er año: número				
Ninguna	61	36.7		<0.001
una infección	37	22.3	1.4(0.9-2.2)	0.094
de 2 a 5 infecciones	48	28.9	2.4(1.6-3.6)	<0.001
6 o más infecciones	14	8.4	3.1(1.7-5.7)	<0.001
Neumonía alguna vez	64	38.6	4.5(3.2-6.3)	<0.001
Antibiótico en el primer año de vida	87	52.4	2.0(1.4-2.7)	<0.001
Número de antibióticos en el primer año				
1	25	15.1		0.020
2-5	51	30.7	2.0(1.2-3.4)	0.005
6 o más	6	3.6	1.7(0.7-4.5)	0.244
Antibiótico para infecciones respiratorias	74	44.6	3.4(1.9-6.0)	<0.001
Atopia	62	37.3	7.6(5.3-10.8)	<0.001
Rinitis	31	18.7	2.5(1.6-3.8)	<0.001
Dermatitis atópica	75	45.2	5.1(3.7-7.0)	<0.001
Hermanos mayores	64	38.6	0.8(0.6-1.2)	0.298

Tabla 13 continuación

		Asma diagnosticado por un médico (n=166)		Análisis univariante	
		n	%	OR(IC 95%)	p
Alfombras en la casa durante el embarazo					
	No había alfombras	100	60.2	1.3(1.0-1.8)	0.097
	Dormitorio de madre	19	11.4	0.6(0.4-1.0)	0.063
	En cuarto de estar	376	17.1	0.9(0.6-1.3)	0.612
	En otras habitaciones	18	10.8	0.8(0.5-1.4)	0.446
Frecuencia del paso de camiones por la calle					
	Nunca	47	28.3		0.646
	Raras veces	83	50.0	0.8(0.6-1.2)	0.331
	Frecuentemente durante el día	27	16.3	1.1(0.6-1.7)	0.824
	Casi todo el día y noche	4	2.4	0.8(0.3-2.2)	0.645
	Gato en casa primer año	7	4.2	0.8(0.4-1.7)	0.569
	Perro en casa primer año	26	15.7	1.3(0.8-2.0)	0.232
	Contacto con animales de granja: primer año	10	6.0	1.0(0.5-1.9)	0.943
	Gato en casa último año	5	3.0	0.4(0.2-1.1)	0.080
	Perro en casa último año	31	18.7	1.4(0.9-2.0)	0.148
Paracetamol en el embarazo					
	Nunca	65	39.2		0.212
	Al menos una vez durante el embarazo	70	42.2	1.2(0.9-1.7)	0.261
	Al menos 1 vez/mes	9	5.4	1.4(0.7-2.9)	0.347
	Más de una vez/mes	8	4.8	2.1(1.0-4.7)	0.056
	Paracetamol en el primer año de vida	90	54.2	1.4(1.0-2.0)	0.027
Paracetamol en los últimos 12 meses					
	Nunca	19	11.4		<0.001
	Al menos una vez al año	108	65.1	0.8(0.5-1.3)	0.378
	Al menos una vez al mes	37	22.3	2.1(1.2-3.8)	0.013
	Ejercicio	124	74.7	0.9(0.6-1.3)	0.448
	Nunca u ocasionalmente	33	19.9		0.586
	1 ó 2 veces/semana	41	24.7	0.8(0.5-1.3)	0.309
	>= 3 veces/semana	83	50.0	0.9(0.6-1.4)	0.621
Uso de Pantallas					
	< 1 h	33	19.9		0.335
	1 - 3 h	62	37.3	0.9(0.6-1.4)	0.777
	3 - 5 h	35	21.1	1.3(0.8-2.1)	0.289
	>= 5h	31	18.7	0.6(0.2-2.1)	0.440
Televisión					
	< 1 h	40	24.1		0.509
	1 - 3 h	84	50.6	1(0.7-1.5)	0.936
	3 - 5 h	27	16.3	1.3(0.8-2.2)	0.261
	>= 5h	11	6.6	1.3(0.6-2.6)	0.461
Ordenador					
	< 1 h	103	62.0		0.533
	1 - 3 h	47	28.3	1.1(0.8-1.6)	0.650
	3 - 5 h	10	6.0	1.1(0.6-2.3)	0.689
	>= 5h	1	0.6	0.3(0.0-1.9)	0.181
	Comienzo de asistencia a centro educativo	19.5±12.4		1.0(0.9-1.0)	0.668

2.3 ASMA GRAVE

La prevalencia de asma grave en los últimos 12 meses fue del 3% en niños de 6-7 años.

De los 219 niños que tuvieron sibilancias en los últimos doce meses, 154 tuvieron de uno a tres ataques de sibilancias en el último año, mientras que 48 tuvieron más. Al menos una vez por semana 35 niños se despertaban por la noche por las sibilancias, mientras que 77 se despertaban menos de una vez por semana y el resto nunca se despertaba por este motivo. En este periodo 27 niños sufrieron un ataque lo suficientemente severo para no poder decir más de dos palabras seguidas sin parar a respirar. Solamente 103 encuestados tuvieron silbidos o pitos en el pecho mientras o después de hacer ejercicio físico. Sin embargo, la tos nocturna fue un síntoma más común con 544 padres respondiendo sí a la pregunta: “En los últimos 12 meses, ¿ha tenido este niño/a tos seca por la noche, sin estar resfriado o con una infección respiratoria?” (Tabla 11).

Todos los niños con asma grave habían tenido sibilancias en los últimos 12 meses, pero de los que tuvieron sibilancias en los últimos 12 meses, solamente un 32.9% tenía asma grave. Estas dos variables estaban asociadas ($p < 0.001$).

2.3.1 Análisis univariante de los factores de riesgo y protectores para el asma grave

Al realizar el análisis de regresión logística univariante, Tabla 14, aparecen como factores de riesgo para el asma grave haber tenido alguna infección respiratoria en el primer año de vida, sobre todo si dos o más, una neumonía en algún momento o haber recibido un antibiótico en el primer año para tratar alguna infección respiratoria.

Haber presentado atopia, bien en forma de rinoconjuntivitis o dermatitis atópica también es un factor de riesgo, igual que para las sibilancias y el asma diagnosticado por un médico.

En cuanto al tratamiento con paracetamol, aparece como factor de riesgo su utilización en el embarazo al menos una vez al mes, y en los últimos 12 meses al menos una vez al mes, pero no en el primer año de vida.

Tabla 14: Análisis univariante de los factores de riesgo en relación con el asma grave

	Asma grave (n=72)		Análisis univariante	
	n	%	OR(IC 95%)	p
Sexo varón	43	59.7	0.7(0.4-1.1)	0.099
Prematuridad	12	16.7	1.5(0.8-2.8)	0.227
Contacto con animales de granja: embarazo	9	12.5	1.6(0.8-3.3)	0.185
Tabaquismo materno	11	15.3	1.1(0.6-2.1)	0.811
Lactancia materna alguna vez	57	79.2	0.6(0.3-1.1)	0.079
Lactancia materna: tiempo				
Menos de 6 meses	24	33.3		0.169
Entre 6 y 12 meses	15	20.8	1.0(0.5-1.9)	0.914
Más de 12 meses	17	23.6	1.7(0.9-3.2)	0.092
Lactancia materna exclusiva: tiempo				
Menos de 2 meses	11	15.3		0.367
De 2 a 4 meses	22	30.6	1.8(0.9-3.8)	0.110
De 5 a 6 meses	18	25.0	1.2(0.6-2.6)	0.623
Más de 6 meses	5	6.9	1.2(0.4-3.4)	0.770
Infección respiratoria en el primer año	46	63.9	2.3(1.4-3.7)	0.001
Infecciones 1er año: número				
Ninguna	24	33.3		0.001
una infección	17	23.6	1.7(0.9-3.1)	0.115
de 2 a 5 infecciones	21	29.2	2.6(1.4-4.6)	0.002
6 o más infecciones	8	11.1	4.3(1.9-9.7)	0.001
Neumonía alguna vez	33	45.8	5.6(3.4-9.0)	<0.001
Antibiótico en el primer año de vida	35	48.6	1.5(0.9-2.5)	0.081
Número de antibióticos en el primer año				
1	13	18.1		0.669
2-5	19	26.4	1.4(0.7-2.8)	0.379
6 o más	2	2.8	1.1(0.2-4.8)	0.937
Antibiótico para infecciones respiratorias	34	47.2	4.1(1.6-10.5)	0.004
Atopia	37	51.4	6.0(3.7-9.7)	<0.001
Rinitis	30	41.7	7.8(4.8-12.8)	<0.001
Dermatitis atópica	18	25.0	3.5(2.0-6.1)	<0.001
Hermanos mayores	32	44.4	1.1(0.7-1.7)	0.739

Tabla 14 continuación

	Asma grave (n=72)		Análisis univariante	
	n	%	OR(IC 95%)	p
Alfombras en la casa durante el embarazo				
No había alfombras	42	58.3	1.2(0.8-1.9)	0.435
Dormitorio de madre	6	8.3	0.4(0.2-1.0)	0.060
En cuarto de estar	23	31.9	1.2(0.7-1.9)	0.557
En otras habitaciones	7	9.7	0.7(0.3-1.6)	0.422
Frecuencia del paso de camiones por la calle				
Nunca	20	27.8		0.393
Raras veces	34	47.2	0.8(0.5-1.4)	0.459
Frecuentemente durante el día	15	20.8	1.4(0.7-2.8)	0.341
Casi todo el día y noche	2	2.8	0.9(0.2-4)	0.903
Gato en casa primer año	3	4.2	0.8(0.2-2.6)	0.698
Perro en casa primer año	7	9.7	0.7(0.3-1.6)	0.442
Contacto con animales de granja: primer año	6	8.3	1.4(0.6-3.3)	0.448
Gato en casa último año	3	4.2	0.6(0.2-2.1)	0.469
Perro en casa último año	7	9.7	0.6(0.3-1.4)	0.228
Paracetamol en el embarazo				
Nunca	22	30.6		0.005
Al menos una vez durante el embarazo	28	38.9	1.4(0.8-2.5)	0.206
Al menos 1 vez/mes	9	12.5	4.3(1.9-9.6)	<0.001
Más de una vez/mes	2	2.8	1.5(0.3-6.5)	0.586
Paracetamol en el primer año de vida	36	50.0	1.2(0.7-1.9)	0.509
Paracetamol en los últimos 12 meses				
Nunca	4	5.6		<0.001
Al menos una vez al año	43	59.7	1.5(0.5-4.3)	0.421
Al menos una vez al mes	23	31.9	6.1(2.1-17.8)	0.001
Ejercicio	53	73.6	0.7(0.4-1.2)	0.224
Ejercicio: tiempo				
Nunca u ocasionalmente	17	23.6		0.265
1 ó 2 veces/semana	23	31.9	0.9(0.5-1.6)	0.636
>= 3 veces/semana	30	41.7	0.6(0.3-1.1)	0.127
Uso de Pantallas				
< 1 h	15	20.8		0.806
1 - 3 h	41	56.9	1.3(0.7-2.4)	0.402
3 - 5 h	11	15.3	1.4(0.7-3.2)	0.366
>= 5h	4	5.6	1.2(0.4-3.8)	0.713
Televisión				
< 1 h	15	20.8		0.806
1 - 3 h	41	56.9	1.3(0.7-2.4)	0.402
3 - 5 h	11	15.3	1.4(0.7-3.2)	0.366
>= 5h	4	5.6	1.2(0.4-3.8)	0.713
Ordenador				
< 1 h	46	63.9		0.565
1 - 3 h	16	22.2	0.8(0.5-1.5)	0.509
3 - 5 h	5	6.9	1.3(0.5-3.3)	0.602
>= 5h	3	4.2	1.9(0.6-6.3)	0.299
Comienzo de asistencia a centro educativo	20.9±12.0		1.0(0.9-1.0)	0.179

3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para realizar el análisis multivariante hemos incluido en el ajuste aquellos factores significativos para cada parámetro estudiado, excluyendo variables que presentan colinealidad con otras sí incluidas, como se ha descrito en el apartado 2.3 de Material y Métodos.

Factores incluidos en el análisis multivariante:

- Para sibilancias recientes: Sexo, prematuridad, tabaquismo materno, alguna infección respiratoria en el primer año, atopia, paracetamol en el embarazo y en los últimos 12 meses y comienzo de asistencia a centro educativo en meses.

Incluimos la variable “Comienzo de asistencia a centro educativo” en el ajuste por ser un factor de riesgo para las sibilancias en los últimos 12 meses, y no mostrar colinealidad, como se podría pensar *a priori*, con la variable “Infección respiratoria en el primer año”. Estudiando la relación entre ambas se ha observado que dentro del subgrupo de niños con sibilancias recientes no había diferencias significativas en el comienzo escolar entre los que tuvieron infecciones respiratorias en el primer año de vida y los que no (p 0.383) y, sin embargo, en el subgrupo de niños sin sibilancias recientes esta diferencia sí es significativa (p <0.001). Concluimos por tanto que debemos ajustar por esta variable.

- Para asma confirmada por un médico: Sexo, prematuridad, lactancia materna exclusiva, alguna infección respiratoria en el primer año, atopia y paracetamol en los últimos 12 meses.

- Para asma grave: Alguna infección respiratoria en el primer año, atopia, paracetamol en el embarazo y en los últimos 12 meses.

Factores excluidos del ajuste multivariante

- Para sibilancias en el último año: “Número de infecciones respiratorias en el primer año de vida”, “Neumonía alguna vez”, “Antibiótico en el primer año de vida”, y “Antibiótico para infección respiratoria”, todas ellas por su fuerte asociación con la variable “Infección respiratoria en el primer año”, ya que presentan una gran colinealidad con este factor. También hemos excluido rinitis y dermatitis por su asociación con la variable “Atopia”.

- Para asma diagnosticada por un médico: “Número de infecciones respiratorias en el primer año de vida”, “Neumonía alguna vez”, “Antibiótico en el primer año de vida”, “Número de antibióticos en el primer año de vida”, “Antibiótico para infección respiratoria”, “Rinitis” y “Dermatitis” por las razones expuestas anteriormente. La variable “Paracetamol en el primer año de vida” también fue excluida por colinealidad con la variable “Infección respiratoria en el primer año”.

- Para asma grave: Hemos excluido las variables “Número de infecciones respiratorias en el primer año de vida”, “Neumonía alguna vez”, “Antibiótico para infección respiratoria”, “Rinitis” y “Dermatitis” por las razones expuestas anteriormente.

Se muestra en las tablas 15-17 el análisis de regresión logística multivariante ajustado por las variables descritas anteriormente, para cada una de las tres variables estudiadas.

Las variables que se asociaron de forma independiente y significativa con tener sibilancias en los últimos 12 meses son el sexo, haber tenido alguna infección respiratoria en el primer año de vida, atopia, tomar paracetamol en los últimos 12 meses y el momento de inicio en un centro educativo. Se observó que, tras el ajuste, como factores de riesgo para las sibilancias en los últimos 12 meses, la prematuridad, el tabaquismo materno y el paracetamol en el embarazo pierden significación.

Tabla 15: Análisis Multivariante ajustado para la asociación de factores de riesgo y protectores con sibilancias en los últimos 12 meses

	OR (IC 95%)	p	aOR (IC 95%)	p
Sexo varón	0.5(0.4-0.7)	<0.001	0.6(0.4-0.8)	0.001
Prematuridad	1.7(1.2-2.5)	0.003	1.4(0.9-2.1)	0.141
Tabaquismo materno	1.5(1.0-2.1)	0.040	1.3(0.9-2.0)	0.177
Infección respiratoria en el primer año	2.0(1.5-2.7)	<0.001	1.8(1.3-2.5)	<0.001
Atópico	5.1(3.8-6.9)	<0.001	4.7(3.4-6.5)	<0.001
Paracetamol en el embarazo				
Nunca		0.006		0.676
Al menos una vez durante el embarazo	1.0(0.7-1.4)	0.997	0.9(0.7-1.3)	0.712
Al menos una vez al mes	1.8(1.0-3.2)	0.057	1.2(0.6-2.3)	0.545
Más de una vez al mes	2.4(1.2-4.8)	0.013	1.5(0.6-3.3)	0.373
Paracetamol en los últimos 12 meses				
Nunca		<0.001		<0.001
Al menos 1 vez al año	1.0(0.6-1.6)	0.976	0.8(0.5-1.4)	0.420
Al menos una vez al mes	3.3(1.9-5.6)	<0.001	2.0(1.1-3.8)	0.025
Comienzo de asistencia a centro educativo	1.0(1.0-1.1)	0.009	1.0(1.0-1.1)	0.002

Tabla 16: Análisis Multivariante ajustado para la asociación de factores de riesgo y protectores con asma diagnosticado por un médico

	OR (IC 95%)	p	aOR (IC 95%)	p
Sexo varón	0.5(0.4-0.7)	<0.001	0.7(0.5-0.9)	0.036
Prematuridad	1.6(1.0-2.4)	0.031	1.4(0.9-2.4)	0.155
Lactancia materna exclusiva				
Menos de 2 meses		0.033		0.099
De 2 a 4 meses	0.6(0.4-0.9)	0.019	0.6(0.4-1.0)	0.075
De 5 a 6 meses	0.8(0.5-1.2)	0.230	0.9(0.6-1.5)	0.810
Más de 6 meses	0.4(0.2-0.9)	0.020	0.5(0.2(1.0)	0.063
Alguna infección respiratoria: primer año	2.0(1.4-2.7)	<0.001	1.6(1.1-2.3)	0.15
Atópico	7.6(5.3-10.8)	<0.001	4.9(3.4-7.1)	<0.001
Paracetamol en los últimos 12 meses				
Nunca		<0.001		<0.001
Al menos 1 vez al año	0.8(0.5-1.3)	0.378	0.7(0.4-1.3)	0.251
Al menos una vez al mes	2.1(1.2-3.8)	0.013	2.1(1.1-4.1)	0.024

Para el asma diagnosticado por un médico, las variables significativas en el modelo multivariante son el sexo, haber tenido alguna infección respiratoria en el primer año de vida, atopia y tomar paracetamol en los últimos 12 meses. En este caso pierden significación la prematuridad y la lactancia materna exclusiva.

Tabla 17: Análisis Multivariante ajustado para la asociación de factores de riesgo y protectores con asma grave

	OR (IC 95%)	p	aOR (IC 95%)	p
Alguna infección respiratoria: primer año	2.3(1.4-3.7)	0.001	1.9(1.1-3.5)	0.022
Atópico	6.0(3.7-9.7)	<0.001	4.3(2.5-7.5)	<0.001
Paracetamol en el embarazo				
Nunca		0.005		0.097
Al menos una vez durante el embarazo	1.4(0.8-2.5)	0.206	1.2(0.7-2.3)	0.467
Al menos una vez al mes	4.3(1.9-9.6)	<0.001	3(1.3-7.0)	0.013
Más de una vez al mes	1.5(0.3-6.5)	0.586	1.1(0.2-5.0)	0.901
Paracetamol en los últimos 12 meses				
Nunca		<0.001		0.001
Al menos 1 vez al año	1.5(0.5-4.3)	0.421	1.5(0.5-5.1)	0.482
Al menos una vez al mes	6.1(2.1-17.8)	0.001	4.7(1.3-16.6)	0.017

Ninguno de los factores de riesgo para el asma grave pierde la significación tras el ajuste. Las variables que se asociaron de forma independiente y significativa con tener asma grave son: haber tenido alguna infección respiratoria en el primer año de vida, atopia, tomar paracetamol en el embarazo y en los últimos 12 meses.

4 ASISTENCIA SANITARIA Y TRATAMIENTO

4.1 Asistencia sanitaria

El impacto sanitario de los problemas respiratorios en los niños incluidos en el estudio en cuanto al número de veces que han tenido que buscar ayuda médica en el año previo a la encuesta por problemas respiratorios, está descrito en la Tabla 4. La consulta no programada con el médico se produjo para 92 niños, 24 de ellos en más de 4 ocasiones. Cincuenta y cuatro acudieron a urgencias por problemas respiratorios, de ellos 13 niños lo precisaron más de 4 veces, y 19 fueron ingresados por este motivo. Un total de 102 niños perdieron días de clase ese año, y 43 perdieron más de 4 días. En la Tabla 18 se exponen los resultados relacionados con el sexo.

Las visitas no programadas con el médico y el número de hospitalizaciones por problemas respiratorios en los últimos 12 meses se encuentran relacionados con el sexo del niño ($p < 0.05$), observando mayores porcentajes en niños que niñas.

Tabla 18. Utilización de la asistencia sanitaria en los últimos 12 meses, números totales y por sexos (n=2388)

	Total		Niño (n=1193)		Niña (n=1189)		p-valor*
	n	%	n	%	n	%	
Visitas no programadas con médico							
Ninguna	99	4.1	58	4,9	40	3,4	0.016
1-3	68	2.8	53	4,4	15	1,3	
4-12	19	0.8	9	0,8	10	0,8	
>12	5	0.2	2	0,2	3	0,3	
Visitas a urgencias sin hospitalización							
Ninguna	143	6.0	87	7,3	55	4,6	0.586
1-3	41	1.7	29	2,4	12	1,0	
4-12	12	0.5	7	0,6	5	0,4	
>12	1	0.0	1	0,1	-	-	
Nº de hospitalizaciones							
Ninguna	176	7.4	106	8,9	69	5,8	0.020
1	17	0.7	16	1,3	1	0,1	
2	1	0.0	-	-	1	0,1	
>2	1	0.0	1	0,1	-	-	
Nº días perdidos de colegio							
Ninguno	94	3.9	55	4,6	38	3,2	0.096
1-3	59	2.5	42	3,5	17	1,4	
4-12	35	1.5	26	2,2	9	0,8	
>12	8	0.3	3	0,3	5	0,4	
Uso de Inhaladores	128	5.4	85	7,1	43	3,6	0.262
Medicación oral	91	3.8	54	4,5	37	3,1	0.234
Cortisona oral	60	2.5	42	3.5	18	1.5	0.002

*p-valor para la relación de las variables con el sexo

4.2 Tratamiento del asma en los últimos 12 meses

De 191 niños cuyos padres contestaron que había tenido asma alguna vez, 185 contestaron que había tomado medicación inhalada en los últimos 12 meses, y 184 contestaron a la pregunta sobre la frecuencia de la medicación oral.

El 5.4% de los niños de nuestro estudio ha usado alguna medicación inhalada y el 3.8% por vía oral. La mayoría (5.1%) usaban salbutamol o terbutalina inhalados, los padres de 3 niños han contestado que utilizaban salmeterol o formoterol sin estar combinados con un corticoide, lo que probablemente se deba a una confusión en las respuestas, 3.6% corticoides inhalados y un 1% una combinación de los anteriores. En cuanto a las medicaciones orales, 2.6 % usaban montelukast, 2.1 % salbutamol o terbutalina en jarabe, 0.1% teofilina y 2.5% cortisona. La frecuencia de administración de medicaciones para el asma en los 12 meses previos a la encuesta está detallada en Tabla 19.

Tabla 19: Frecuencia de administración de medicamentos para el asma en los últimos 12 meses

	Sólo cuando lo necesitaba	Durante periodos cortos	Cada día	Total
<i>Tratamiento inhalado</i>	n (%)	n (%)	n (%)	n
SABA	85 (70.2)	21 (17.4)	15 (12.4)	121
LABA	3 (75)	1 (25)	0	4
ICS	16 (18.6)	36 (41.9)	34 (39.5)	86
Combinación	8 (34.8)	8 (34.8)	7 (30.4)	23
<i>Tratamiento oral</i>				
Montelukast	11 (17.5)	20 (31.7)	32 (50.8)	63
Salbutamol/terbutalina	25 (49)	20 (39.2)	6 (11.8)	51
Teofilina	3 (100)	0	0	3
Cortisona	43 (71.7)	16 (26.7)	1 (1.7)	60

SABA: Short acting Beta Blockers, LABA: Long acting Beta Blockers, ICS: Inhaled corticosteroides, Combinación de corticosteroides y LABA.

Un total de 60 niños contestó haber tomado cortisona oral en el año previo a la encuesta. En cuanto al uso de tratamientos preventivos, 63 niños tomaron montelukast oral y 86 niños usaban corticoides inhalados, pero no cada día en muchos casos (Tabla 19).

Considerando el uso de corticoides orales como un marcador de la severidad del asma, hemos explorado los tratamientos preventivos para objetivar si están relacionados en

nuestra muestra con un uso mayor o menor de corticoides orales (Tabla 20). No se ha observado asociación significativa entre dichas variables.

Tabla 20: Asociación del uso de tratamientos preventivos para el asma en la ingesta de corticoide oral en niños de 6-7 años

	Corticoide Oral			p valor
	n	%	OR (IC 95%)	
Corticoide inhalado				
Cada día	19	50.0		0.170
En periodos cortos de tiempo	12	31.6	0.39 (0.15-1.04)	0.060
Sólo cuando lo necesitaba	7	18.4	0.61 (0.18-2.03)	0.425
Montelukast				
Cada día	15	44.1		0.448
En periodos cortos de tiempo	13	38.2	2.1 (0.66-6.66)	0.205
Sólo cuando lo necesitaba	6	17.6	1.36 (0.34-5.38)	0.661

Referido únicamente a los niños con asma grave, solamente un 38.2% de ellos tenía un tratamiento con corticoides inhalados cada día, un 41.2 % lo usaba en periodos cortos de tiempo y un 20.6% cuando lo necesitaba.

4.3 Plan de tratamiento

Ciento veintiún niños (5.1%) tenían un plan escrito de tratamiento para el asma, lo que supone un 63.4% de los 191 niños que habían tenido asma alguna vez. Hemos analizado en la Tabla 21 si la utilización de los servicios sanitarios por parte del niño está relacionada con la presencia de un plan escrito.

Tabla 21. Asistencia sanitaria en los últimos 12 meses en función de si el niño tiene plan escrito de manejo de asma

	OR	IC 95%	p-valor
Nº de visitas no programadas con el médico recientes			
Ninguna	1		
De 1-3 veces	0.6	0.3-1.2	0.160
De 4-12 veces	0.3	0.1-1.1	0.083
Más de 12 veces	1.0	0.2-6.1	0.978
Nº de visitas a urgencias sin hospitalización recientes			
Ninguna	1		
De 1-3 veces	0.4	0.2-0.9	0.041
De 4-12 veces	0.5	0.1-1.8	0.278
Nº de hospitalizaciones recientes			
Ninguna	1		
1 vez	0.4	0.1-1.3	0.120
Nº días perdidos de colegio recientes			
Ninguno	1		
De 1 a 3 días	0.5	0.2-0.9	0.031
De 4 a 12 días	0.4	0.2-1.03	0.059
>12 días	0.4	0.1-2.1	0.278
Uso de Corticoide oral	3.0	1.4-6.2	0.004

Nota: Se han incluido únicamente las categorías con respuestas suficientes para el análisis

Los niños que tenían un plan escrito perdieron menos días de colegio (de 1 a 3 días) y acudieron menos a urgencias (de 1 a 3 veces), pero tener un plan no estaba asociado a acudir más o menos al médico ni a tener más o menos hospitalizaciones.

De los 121 que contestaron afirmativamente a la presencia de un plan escrito, 58.7% habían tenido sibilancias recientes, para 96.7% su asma había sido diagnosticada por un médico, y solamente un 31.4% cumplía los criterios de asma grave.

Un número significativamente mayor de niños con un plan por escrito recibieron corticoides orales en los últimos 12 meses.

No se encontró relación entre las sibilancias en el año previo a la encuesta y tener un plan de manejo por escrito ($p=0.084$), pero sí había relación con el asma diagnosticada por un médico ($p < 0.001$) y se ve una tendencia, que no alcanza la significación, con el asma grave ($p=0.056$)

4.4 Otros tratamientos: antibióticos

Cuando evaluamos la respuesta al número de infecciones respiratorias en este primer año de vida, y lo cruzamos con el número de antibióticos recibidos, vemos que un 57.5% de los niños no recibieron ningún antibiótico en ese periodo, a pesar de que un tercio de ellos experimentó una o más infecciones respiratorias, y que un 10.2% recibió antibióticos y no presentaron infecciones respiratorias. Ver Tabla 22.

Tabla 22: Tabla de frecuencia cruzada de infecciones respiratorias y consumo de antibióticos (n=2388)

	Antibióticos			
	SI	%	NO	%
Episodios de infección Respiratoria				
Ninguno	243	10.2	978	41.0
1	266	11.1	261	10.9
2-5	319	13.4	113	4.7
6 o más	82	3.4	20	0.8

5 INFLUENCIA DEL SEXO

La mitad de los niños de nuestra muestra eran varones. La frecuencia de las variables de síntomas respiratorios en cuanto al sexo está descrita en la Tabla 11. Las posibilidades de tener síntomas de asma o atopia si el sexo es masculino se describen en la Tabla 23.

La prevalencia de síntomas de asma es significativamente mayor en varones para las sibilancias en los últimos 12 meses, y el asma diagnosticada por un médico, pero no para el asma grave o la prevalencia de atopia, rinitis o dermatitis. Esto podría ser por el bajo número de niños y niñas con asma grave en nuestra muestra.

En cuanto al uso de los servicios sanitarios, la frecuencia de visitas no programadas con su médico recientes, y de hospitalizaciones recientes, están relacionadas con el sexo de los niños ($p=0.016$ y $p=0.020$ respectivamente), observando más casos de niños que de

niñas. También el uso de corticoide oral está asociado con el sexo ($p=0.002$) (Tabla 18 y Figura 22).

Tabla 23: Asociación de las variables de asma y atopía con ser varón

	OR (IC 95%)	p-valor
Asma alguna vez	2.0 (1.5-2.7)	<0.001
Sibilancias primer año de vida	1.8(1.4-2.2)	<0.001
Sibilancias recientes	2.0(1.5-2.6)	<0.001
Asma diagnosticada por un médico	1.9(1.3-2.6)	<0.001
Asma grave	1.5(0.9-2.4)	0.099
Atopia	1.1(0.9-1.3)	0.527
Rinitis	1.3(1.0-1.7)	0.073
Dermatitis atópica	1.0(0.7-1.3)	0.866

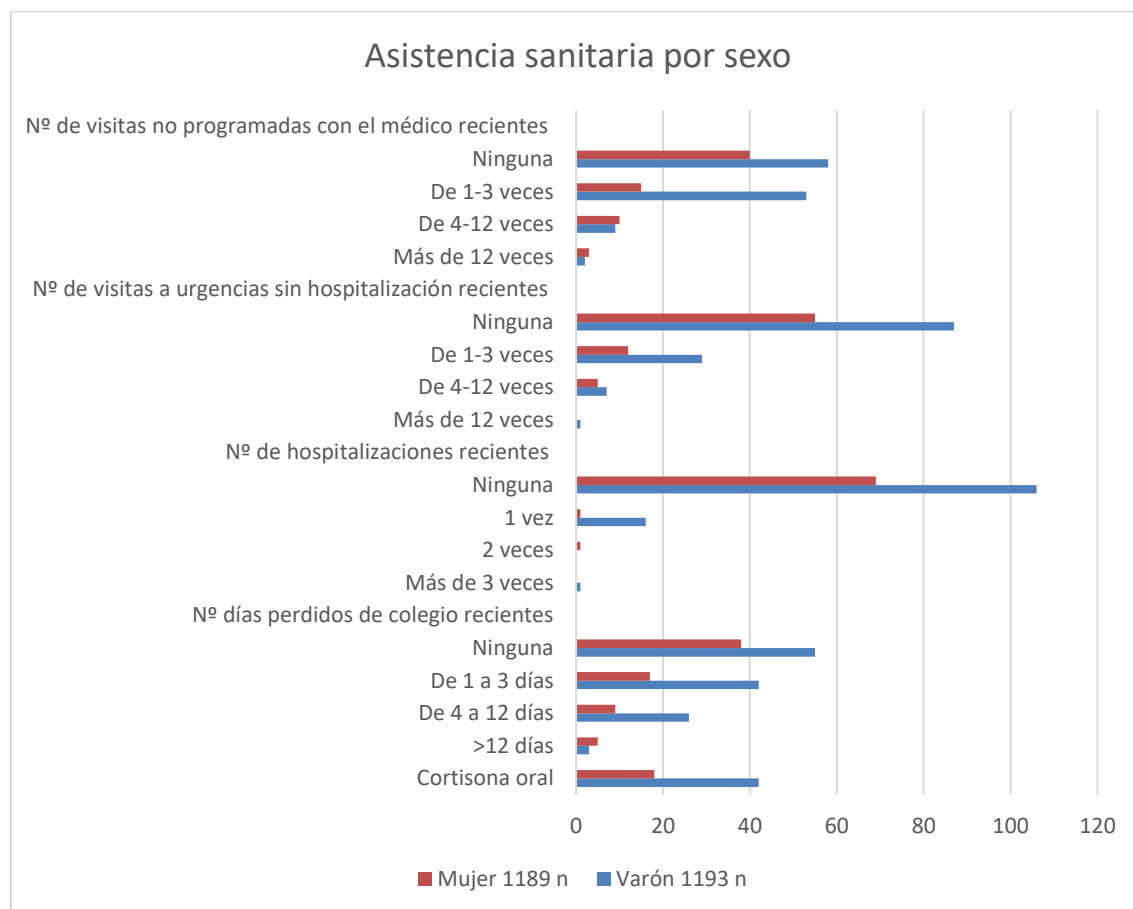


Figura 22: Asistencia Sanitaria y uso de corticoide oral por sexo

6 DIETA

La pregunta 65 del cuestionario preguntó a los padres sobre la frecuencia semanal de consumo de comidas y bebidas por parte del niño en los 12 meses anteriores a la encuesta. Analizamos solamente los 2 091 cuestionarios en los que la pregunta 65 fue contestada en su totalidad, completando todos los 22 subapartados esa pregunta. De este modo, se describen todos los resultados del estudio en subapartados relacionados con este grupo de pacientes, que representan un 87.6% de las 2 388 encuestas recogidas en Salamanca en este grupo de edad. De ellos 1 046 eran niñas, 1 040 niños y 5 no especificaron sexo.

En la Tabla 24 se describe el estudio univariante del subgrupo que contestó completo a la pregunta sobre alimentación en relación con los 3 parámetros estudiados; sibilancias en los últimos 12 meses, asma diagnosticada por un médico y asma grave.

El sexo masculino, el tabaquismo en el embarazo, rinitis, dermatitis, infecciones respiratorias en el primer año, paracetamol en los últimos 12 meses, antibióticos para infecciones respiratorias, comienzo de la escolaridad (en meses) y haber tenido una neumonía fueron factores de riesgo asociados significativamente a alguno de los parámetros del asma estudiados.

El comienzo de la asistencia a centros educativos estaba asociado a las sibilancias recientes ($p=0.024$), pero no al asma confirmado por un médico ($p=0.922$) ni al asma grave ($p=0.0.227$).

Tabla 24: Características del subgrupo de participantes en el estudio que completaron la pregunta sobre la alimentación, y asociación con sibilancias recientes, asma diagnosticada por un médico y asma grave (n=2091).

	n	%	Sibilancias recientes (n=188)		Asma confirmada por un médico (n=147)		Asma grave (n=61)	
			OR(IC95%)	p	OR(IC95%)	p	OR(IC95%)	p
Varón	1040	49.9	0.5(0.4-0.7)	< 0.001	0.5(0.4-0.8)	0.001	0.7(0.4-1.2)	0.235
Tabaquismo en embarazo	284	13.6	1.5(1-2.2)	0.043	1.4(0.9-2.2)	0.149	1.4(0.7-2.7)	0.355
Rinitis	198	9.5	7.8(5.5-11.1)	< 0.001	8.1(5.6-11.8)	< 0.001	8.6(5.1-14.7)	< 0.001
Dermatitis	206	9.9	2.5(1.7-3.7)	< 0.001	2.6(1.7-3.9)	< 0.001	3.4(1.9-6.2)	< 0.001
Lactancia materna	1803	86.2	1(0.6-1.5)	0.946	1(0.6-1.7)	0.899	0.7(0.4-1.5)	0.404
Infecciones antes de 1 año	954	45.6	1.8(1.3-2.5)	< 0.001	1.9(1.3-2.7)	< 0.001	1.9(1.1-3.2)	0.017
Ejercicio	1686	80.6	0.9(0.6-1.3)	0.489	0.9(0.6-1.3)	0.516	0.6(0.3-1)	0.050
Paracetamol en los últimos 12 meses								
Nunca	227	10.9		< 0.001		< 0.001		< 0.001
Al menos 1 vez al año	1632	78.0	1(0.6-1.7)	0.944	0.8(0.5-1.3)	0.357	1.3(0.5-3.7)	0.628
Al menos una vez al mes	215	10.3	3.4(1.9-6.1)	< 0.001	2.3(1.2-4.2)	0.010	5.1(1.7-15.3)	0.004
Antibiótico para infecciones respiratorias	532	25.4	2.2(1.3-3.7)	0.003	3.7(1.9-7.1)	< 0.001	3.8(1.3-11)	0.013
Neumonía	313	15.0	4.4(3.1-6.1)	< 0.001	4(2.8-5.7)	< 0.001	4.7(2.8-8)	< 0.001

En la Tabla 25 se describen todos los alimentos incluidos en el cuestionario del GAN con sus frecuencias, porcentajes de consumo y su utilización en los Scores, de forma creciente o decreciente. Se observó que los niños han comido o bebido la “mayoría de días” durante los últimos 12 meses carne, fruta, pan, aceite de oliva, leche y otros lácteos, sin embargo, solo habían comido “una o dos veces por semana” pescado, verduras cocinadas, legumbres, pasta, arroz, huevos, patatas y azúcar. “Nunca u ocasionalmente” tomaron mantequilla o margarina, frutos secos, comida rápida o refrescos.

Tabla 25: Descriptiva de alimentos incluidos en el cuestionario del GAN y su utilización en los Scores (de forma creciente (+) o decreciente (-)) y agrupación según PCA

Alimentos	Frecuencia de consumo semanal						Utilizado en Score		Agrupación de alimentos según PCA
	Nunca		1 o 2 veces		> 3 veces		MDS11	MDS22	
	n	%	n	%	n	%			
Carne	8	0.4	642	30.7	1441	68.9	(-)	(-)	4
Pescado/marisco	189	9.0	1667	79.7	235	11.2	(+)	(+)	2
Fruta	107	5.1	436	20.9	1548	74.0	(+)	(+)	2
Verduras cocinadas	169	8.1	1186	56.7	736	35.2	(+)*	(+)	2
Verduras crudas	801	38.3	918	43.9	372	17.8		(+)	2
Legumbres	62	3.0	1681	80.4	348	16.6	(+)	(+)	3
Cereales	526	25.2	789	37.7	776	37.1	(+)	(+)	2
Pan	93	4.4	282	13.5	1716	82.1		(+)	4
Pasta	66	3.2	1870	89.4	155	7.4	(+)	(+)	3
Arroz	134	6.4	1840	88.0	117	5.6	(+)	(+)	3
Margarina	1806	86.4	262	12.5	23	1.1		(-)	1
Mantequilla	1711	81.8	322	15.4	58	2.8		(-)	1
Aceite de oliva	65	3.1	341	16.3	1685	80.6		(+)	2
Leche	79	3.8	70	3.3	1942	92.9	(-)	(-)	4
Otros lacteos	31	1.5	331	15.8	1729	82.7		(-)	4
Huevos	110	5.3	1840	88.0	141	6.7		(-)	3
Frutos secos	1359	65.0	681	32.6	51	2.4		(+)	1
Patatas	129	6.2	1635	78.2	327	15.6	(+)	(+)	3
Azúcar	374	17.9	1114	53.3	603	28.8		(-)	1
Hamburguesa	1604	76.7	481	23.0	6	0.3		(-)	1
Otras comidas basura	1728	82.6	357	17.1	6	0.3	(-)**	(-)	1
Refrescos	1655	79.1	377	18.0	59	2.8		(-)	1

*combinación de las dos preguntas de verduras, tomando el consumo mayor

**combinación de las dos preguntas de comida rápida, tomando el consumo mayor

Además, según el PCA (análisis de componentes principales descrito en la metodología) se observaron cuatro grupos principales de alimentos que según sus componentes hemos denominado: Grupo 1 “Fats and Sugar”, Grupo 2 “Veg and sea”, Grupo 3 “Carbs”, Grupo 4 “Western”. En el grupo 1 se agruparon los alimentos menos consumidos por los niños, comida rápida (hamburguesas y otros tipos de comida rápida), alimentos con alto contenido graso y azúcares. La mayoría de los padres contestó nunca u ocasionalmente al consumo de estos alimentos. El grupo 2 sería el que representaría de forma más pura la

dieta mediterránea, con fruta, verduras, pescado y aceite de oliva entre sus componentes. Este grupo y los dos siguientes contenían alimentos que eran consumidos con más frecuencia por los niños, entre una y dos veces por semana y la mayoría de los días. El grupo 3 contenía carbohidratos, legumbres y huevos, mientras que el cuarto grupo representaba de alguna forma la dieta occidental con carne, leche y derivados y pan entre sus componentes.

La media del MDS22 es 24 puntos \pm 2.8 desviaciones estándar (rango de 14 a 34 puntos). El MDS11 tuvo una media de 11.6 puntos (rango de 3 a 18 puntos).

Solo se observaron diferencias significativas entre los niños con y sin sibilancias recientes en el score del grupo de alimentos 1, “Fats and sugar” (U de Mann-Whitney=156047; $p=0.007$).

La Tabla 26 presenta las frecuencias de consumo de alimentos de los niños relacionadas con sibilancias recientes, asma confirmada por un médico y asma grave. Se encontró relación entre la frecuencia de consumo de legumbres y azúcar con las sibilancias recientes ($p=0.023$ y $p=0.009$ respectivamente) y entre la comida rápida (excluyendo hamburguesas) y el asma confirmada por un médico ($p=0.023$).

Tabla 26: Frecuencias de consumo semanales de alimentos de niños con sibilancias recientes, asma confirmada por un médico y asma grave

	Sibilancias recientes (n=188)				Asma diagnosticada por un médico (n=147)				Asma grave (n=61)			
	Nunca	1 o 2	>3	p	Nunca	1 o 2	>3	p	Nunca	1 o 2	>3	p
	n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)	
Carne	1(0.59)	62(33.0)	125(66.5)	0.741	1(0.7)	38(25.9)	108(73.5)	0.365	1(1.6)	17(27.9)	43(70.5)	0.249
Pescado/marisco	11(5.9)	150(79.8)	27(14.4)	0.128	14(9.5)	113(76.9)	20(13.6)	0.620	6(9.8)	47(77.0)	8(13.1)	0.862
Fruta	12(6.4)	33(17.6)	143(76.1)	0.379	8(5.4)	25(17.0)	114(77.6)	0.478	2(3.3)	10(16.4)	49(80.3)	0.509
Verduras cocinada:	15(8.0)	105(55.9)	68(36.2)	0.948	12(8.2)	81(55.1)	54(36.7)	0.907	5(8.2)	36(59.0)	20(32.8)	0.922
Verduras crudas	73(38.8)	72(38.3)	43(22.9)	0.102	56(38.1)	60(40.8)	31(21.1)	0.493	24(39.3)	26(42.6)	11(18.0)	0.979
Legumbres	8(4.3)	137(72.9)	43(22.9)	0.023	5(3.4)	113(76.9)	29(19.7)	0.540	2(3.3)	43(70.5)	16(26.2)	0.119
Cereales	47(25.0)	69(36.7)	72(38.3)	0.946	35(23.8)	57(38.8)	55(37.4)	0.915	11(18.0)	26(42.6)	24(39.3)	0.417
Pan	4(2.1)	26(13.8)	158(84.0)	0.269	11(7.5)	19(12.9)	117(79.6)	0.187	2(3.3)	7(11.5)	52(85.2)	0.795
Pasta	8(4.3)	160(85.1)	20(10.6)	0.120	7(4.8)	123(83.7)	17(11.6)	0.060	4(6.6)	52(85.2)	5(8.2)	0.290
Arroz	11(5.9)	160(85.1)	17(9.0)	0.100	7(4.8)	126(85.7)	14(9.5)	0.082	5(8.2)	52(85.2)	4(6.6)	0.790
Margarina	161(85.6)	24(12.8)	3(1.6)	0.792	130(88.4)	15(10.2)	2(1.4)	0.647	54(88.5)	7(11.5)	0(0.0)	0.677
Mantequilla	161(85.6)	23(12.2)	4(2.1)	0.431	119(81.0)	23(15.6)	5(3.4)	0.891	53(86.9)	6(9.8)	2(3.3)	0.468
Aceite de oliva	2(1.1)	33(17.6)	153(81.4)	0.223	7(4.8)	22(15.0)	118(80.3)	0.440	2(3.3)	14(23.0)	45(73.8)	0.356
Leche	8(4.3)	10(5.3)	170(90.4)	0.272	5(3.4)	3(2.0)	139(94.6)	0.645	5(8.2)	3(4.9)	53(86.9)	0.139
Otros lácteos	3(1.6)	26(13.8)	159(84.6)	0.762	3(2.0)	23(15.6)	121(82.3)	0.850	2(3.3)	14(23.0)	45(73.8)	0.136
Huevos	10(5.3)	165(87.8)	13(6.9)	0.975	9(6.1)	127(86.4)	11(7.5)	0.810	4(6.6)	54(88.5)	3(4.9)	0.774
Frutos secos	136(72.3)	47(25.0)	5(2.7)	0.067	101(68.7)	41(27.9)	5(3.4)	0.348	43(70.5)	15(24.6)	3(4.9)	0.212
Patatas	11(5.9)	146(77.7)	31(16.5)	0.918	7(4.8)	111(75.5)	29(19.7)	0.318	7(11.5)	44(72.1)	10(16.4)	0.203
Azúcar	49(26.1)	93(49.5)	46(24.5)	0.009	34(23.1)	75(51.0)	38(25.9)	0.210	15(24.6)	27(44.3)	19(31.1)	0.265
Hamburguesa	148(78.7)	39(20.7)	1(0.5)	0.628	108(73.5)	39(26.5)	0(0.0)	0.451	47(77.0)	13(21.3)	1(1.6)	0.130
Otra comida rápida	152(80.9)	36(19.1)	0(0.0)	0.534	110(74.8)	37(25.2)	0(0.0)	0.023	48(78.7)	13(21.3)	0(0.0)	0.619
Refrescos	154(81.9)	33(17.6)	1(0.5)	0.148	112(76.2)	32(21.8)	3(2.0)	0.410	48(78.7)	12(19.7)	1(1.6)	0.816

Tabla 27: OR y OR ajustados para para sibilancias recientes, asma diagnosticada por un médico y asma grave según los alimentos, los MDSs y Grupos de alimentos PCA. Sólo se muestran los alimentos con algún resultado significativo

	Sibilancias recientes							
	1 o 2		>3		1 o 2		>3	
	OR(IC 95%)	p	OR(IC 95%)	p	ORa(IC 95%)	p	ORa(IC 95%)	p
Pescado/marisco	1.6(0.8-2.9)	0.168	2.1(1.0-4.3)	0.048	1.5(0.5-4.2)	0.435	1.3(0.4-4.9)	0.654
Frutos secos	0.7(0.5-0.9)	0.022	1.0(0.4-2.7)	0.945	0.6(0.3-1.1)	0.129	2.0(0.5-8.9)	0.348
Azúcar	0.6(0.4-0.9)	0.008	0.6(0.4-0.8)	0.006	0.7(0.4-1.3)	0.281	0.5(0.2-1.1)	0.082
MDS11	1.1(1.0-1.2)	0.022			1.2(1.1-1.4)	0.001		
MDS22	1.1(1.0-1.1)	0.037			1.2(1.1-1.3)	< 0.001		
G1 Fats and sugar	0.9(0.8-1.0)	0.028			0.8(0.7-0.9)	0.003		
G2 Veg and sea	1.0(1.0-1.1)	0.225			1.1(1.0-1.3)	0.069		
G3 Carbs	1.1(1.0-1.3)	0.105			1.3(1.1-1.6)	0.006		
G4 Western	1.0(0.9-1.2)	0.947			0.9(0.7-1.2)	0.459		
	Asma diagnosticada por un médico							
	1 o 2		>3		1 o 2		>3	
	OR(IC 95%)	p	OR(IC 95%)	p	ORa(IC 95%)	p	ORa(IC 95%)	p
Verduras frescas	0.9(0.6-1.4)	0.705	1.2(0.8-1.9)	0.392	2.4(1.2-4.8)	0.014	1.8(0.7-4.3)	0.223
Pan	0.5(0.2-1.2)	0.121	0.5(0.3-1.1)	0.074	0.2(0.1-0.7)	0.012	0.2(0.1-0.5)	0.001
Frutos secos	0.8(0.5-1.2)	0.228	1.4(0.5-3.5)	0.511	1.0(0.5-1.9)	0.937	7.6(1.9-29.8)	0.004
Otras comidas basura	1.7(1.1-2.5)	0.008	0.0(0.0-0.0)	0.999	1.5(0.7-3.4)	0.337	0.0(0.0-0.0)	1.000
MDS11	1.0(1.0-1.1)	0.376			1.2(1.0-1.3)	0.013		
MDS22	1.0(1.0-1.1)	0.379			1.2(1.1-1.3)	0.001		
G1 Fats and sugar	1.0(0.9-1.1)	0.932			0.9(0.8-1.1)	0.272		
G2 Veg and sea	1.0(0.9-1.1)	0.517			1.1(1.0-1.3)	0.056		
G3 Carbs	1.1(1.0-1.3)	0.062			1.2(1.0-1.5)	0.072		
G4 Western	1.0(0.8-1.2)	0.987			0.7(0.6-0.9)	0.007		
	Asma grave							
	1 o 2		>3		1 o 2		>3	
	OR(IC 95%)	p	OR(IC 95%)	p	ORa(IC 95%)	p	ORa(IC 95%)	p
Frutos secos	0.7(0.4-1.2)	0.220	1.9(0.6-6.4)	0.292	1.2(0.4-3.6)	0.751	7.4(1.0-55.3)	0.050
Patatas	0.5(0.2-1.1)	0.081	0.5(0.2-1.5)	0.235	0.2(0.0-0.9)	0.036	0.6(0.1-4.1)	0.630
MDS11	1.1(0.9-1.2)	0.324			1.2(0.9-1.4)	0.160		
MDS22	1.0(1-1.1)	0.336			1.2(1.0-1.3)	0.030		
G1 Fats and sugar	1.0(0.8-1.1)	0.614			0.8(0.7-1.0)	0.105		
G2 Veg and sea	1.0(0.9-1.2)	0.739			1.1(0.9-1.3)	0.604		
G3 Carbs	1.0(0.8-1.2)	0.907			1.3(0.9-1.8)	0.171		
G4 Western	0.9(0.7-1.1)	0.203			0.8(0.6-1.2)	0.261		

ORa, OR ajustado (ajustado por sexo, tabaquismo materno, infecciones respiratorias y/o antibiótico para infección respiratoria en el primer año de vida, paracetamol en los últimos 12 meses, neumonía alguna vez y edad de asistencia a centro educativo por primera vez, en meses)

Los OR y OR ajustados de las sibilancias recientes, el asma diagnosticada por un médico y el asma grave, ajustados por sexo, tabaquismo materno, infecciones respiratorias y/o antibiótico para infección respiratoria en el primer año de vida, paracetamol en los últimos 12 meses, neumonía alguna vez y edad de asistencia a centro educativo por primera vez, en meses, según los alimentos, los MDSs y Grupos de alimentos PCA se describen en la Tabla 27. Según este análisis, los alimentos con más efecto protector para sibilancias recientes fueron los frutos secos y el azúcar. Este efecto desaparece tras el ajuste.

En cuanto al asma diagnosticado por un médico, la comida rápida (excluyendo hamburguesas) aparece como factor de riesgo solamente antes del ajuste, y tras el ajuste las verduras crudas 1 o 2 veces por semana y los frutos secos más de 3 veces por semana aparecen como factores de riesgo mientras que el pan más de una vez por semana aparece como factor protector.

Para el asma grave, frutos secos más de tres días por semana parecen ser factor de riesgo después del ajuste, y comer patatas una o dos veces por semana parece un factor protector.

La dieta mediterránea (scores altos MDS11 y MDS22), y el grupo 3 (“Veg and sea”) parecen ser factores de riesgo para las sibilancias recientes, mientras que el grupo 1 (“Fats and sugar”) aparece como factor protector. Para el asma diagnosticado por un médico fueron factores de riesgo puntuaciones altas en los scores de dieta mediterránea y, en cambio, fue protector el grupo 4 de alimentos (Western). Encontramos que para el asma grave fue también un factor de riesgo la alta puntuación en el MDS22, pero no el MDS11.

DISCVSIÓN

1 PREVALENCIA DE ASMA EN NIÑOS DE 6-7 AÑOS EN SALAMANCA

1.1 PREVALENCIA DE LAS SIBILANCIAS RECIENTES

En la provincia de Salamanca en los niños de 6-7 años la prevalencia de sibilancias recientes es del 9.2%, aunque un 33.3% de los niños (IC 95% 31.4-35.2) había tenido sibilancias alguna vez. Esta prevalencia es similar a estudios previos recientes en Salamanca (76).

La prevalencia de asma en esta edad es más baja que en otras regiones españolas costeras como Cartagena, Cantabria o La Coruña, pero algo más alta que en Pamplona, que en el ISAAC III presentó 7.4% (187). Valladolid, también incluido en el estudio ISAAC, sólo estudió adolescentes de 13-14 años.

La situación geográfica de Salamanca, lejos de la costa y con gran altura sobre el nivel del mar condiciona que el ambiente sea generalmente seco con grandes cambios de temperatura día/noche y esto podría favorecer la aparición de asma por desencadenantes como el polen, más que el asma por infecciones respiratorias o desencadenantes como ácaros o el moho que se genera más frecuentemente en zonas con más humedad ambiental. Además, los niveles de contaminación son generalmente bajos al ser una ciudad pequeña y carecer de industria contaminante, lo que nos diferencia también de otras regiones españolas, aunque como hemos explicado en la introducción la contaminación por ozono es alta. La ciudad de Pamplona, con la que compartimos algunas de estas características geográficas, hace algunos años presentaba menos prevalencia de asma, y esta diferencia, además de la evolución temporal, pueda deberse a que en Salamanca se incluye ciudad y provincia, y porque la vegetación en el área metropolitana y alrededores es distinta, con alérgenos perennes y estacionales distintos.

A nivel global la prevalencia de asma varía mucho entre regiones, y Salamanca es una zona donde la prevalencia de asma es relativamente baja (ver Figura 2).

1.1.1 Evolución temporal

En los estudios ISAAC se determinó la prevalencia a nivel mundial de sibilancias recientes en este grupo etario como 11.8 % en el ISAAC fase I (recogida de datos en 1994-95, publicados en 1998) (7), y 11.5% en la fase III (datos recogidos en los años 2002 y 2003) (188).

En España la prevalencia de sibilancias recientes del ISAAC I fue de 6.2% y en el ISAAC III fue del 9.9% (6,7). Ninguna de las fases del estudio ISAAC se llevó a cabo en nuestra provincia, los datos más próximos en este grupo de edad pertenecen a Pamplona en el ISAAC I, con una prevalencia de 3.5%, y a Madrid en la fase III, ya que Valladolid sólo participó con el grupo de edad de 13 y 14 años. En ese momento (datos recogidos en 2001-2002, fase III del ISAAC) en Madrid la prevalencia de sibilancias recientes fue de 9.4%, por lo que parece que el aumento visto a nivel internacional en este grupo de edad se ha estabilizado (39). En el ISAAC I Cartagena fue la ciudad con una cifra de prevalencia más alta del país con un 8.4%, mientras que en el ISAAC III lo fue La Coruña, con un 12.9% (6).

En la Tabla 28 se exponen los resultados de prevalencia de los estudios ISAAC a nivel global y en España, comparando los resultados con el GAN en Salamanca.

Tabla 28: Prevalencia de síntomas de asma (%) en los estudios ISAAC en España y a nivel Global, y GAN en Salamanca

	Sibilancias recientes	Sibilancias con ejercicio	Tos nocturna	Sibilancias nocturnas	Asma alguna vez
GLOBAL ISAAC I	11.8	6.2	19.1	1.8	10.2
GLOBAL ISAAC III	11.5	6	20.4	1.6	10.8
ESPAÑA ISAAC I	6.2	2.9	12.2	0.8	6.2
ESPAÑA ISAAC III	9.9	5.1	18.9	5.3	11.8
SALAMANCA GAN	9.2	4.3	22.8	4.6	8

En la Figura 22 comparamos los resultados con el GAN de Salamanca, tanto en sibilancias recientes, sibilancias relacionadas con ejercicio, tos y sibilancias nocturnas, como el haber padecido asma alguna vez.

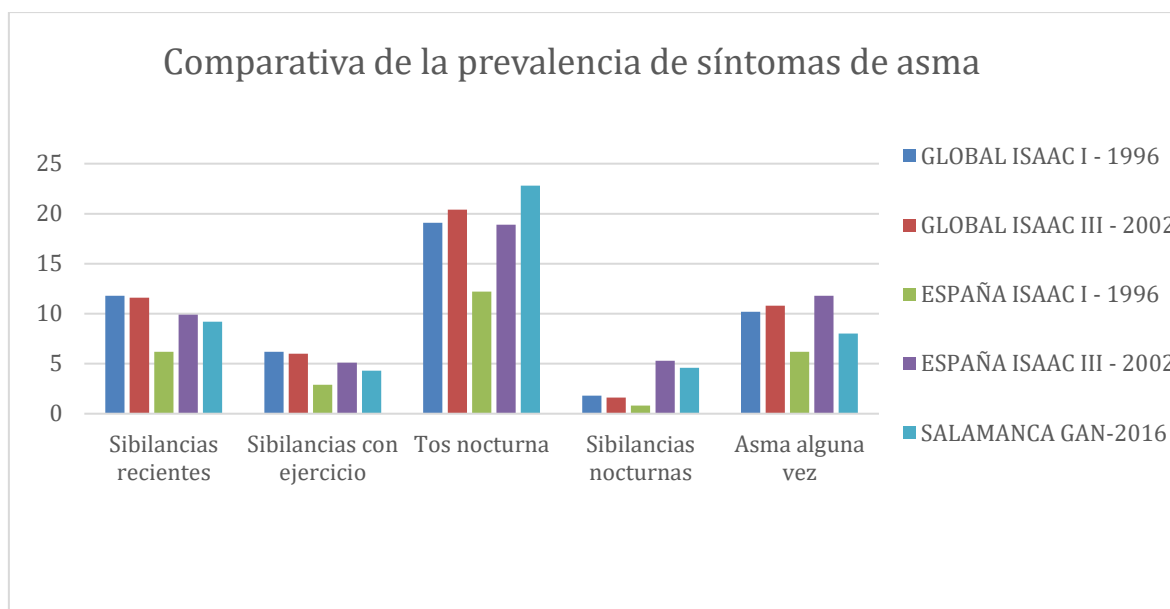


Figura 23: Comparativa de la prevalencia de los síntomas de asma en distintos estudios epidemiológicos basados en cuestionarios similares, en el grupo de edad de 6 y 7 años, en los últimos 25 años.

El aumento de prevalencia de asma en España en los niños de 6-7 años se objetivó entre el ISAAC I y el III, mientras que esa tendencia parece haberse estabilizado según nuestros datos. La variabilidad en la prevalencia de síntomas ha sido bastante estable a nivel global con diferencias entre países y regiones. Aunque los estudios internacionales como el ISAAC y el GAN, realizados con la misma metodología y usando los mismos cuestionarios permiten hacer comparaciones entre centros, y países, la mejor comparativa para ver tendencias debe realizarse entre centros a lo largo del tiempo, ya que los estudios comparativos entre países dependen de los centros incluidos en cada fase.

1.2 PREVALENCIA DEL ASMA DIAGNOSTICADA POR UN MÉDICO

Un 8% (IC95% 6.9-9.1) de los niños habían tenido asma alguna vez, aunque solamente en un 6.9% (IC95% 5.9-7.9) el diagnóstico de asma había sido confirmado por un médico. Se objetiva que no todos los niños con sibilancias tienen un diagnóstico de asma y que un tercio de los niños con asma grave no han sido diagnosticados por un médico.

El infradiagnóstico de asma es un fenómeno global, por muchas razones incluida la heterogeneidad de proceso y la falta de especificidad y sensibilidad de los síntomas de asma como herramientas diagnósticas. Danvers et al. piden la introducción de espirometría, respuesta a broncodilatadores y la determinación de la fracción de óxido nítrico espirado para niños mayores de 5 años a todos los niveles de asistencia sanitaria para afinar el diagnóstico (189), pero estas pruebas obviamente suponen un coste importante y no pueden ser llevados a cabo en todas las situaciones. Serebrinsky y Wiznia describen el asma pediátrico como una epidemia global e identifican como barreras para el diagnóstico a nivel global la falta de acceso a servicios sanitarios y educación sobre la relación entre sibilancias recurrentes y asma (190), y aunque pensamos que esto último es un factor importante en países de renta baja, en nuestra población también puede haber casos, probablemente no muchos, en los que los padres no lleven a los niños a la consulta de su pediatra habitual porque consideran la tos persistente, por ejemplo, como algo normal, o la falta de tolerancia al ejercicio como “no estar en forma”. También la utilización inadecuada de los servicios de urgencia evita que haya un solo médico responsable del paciente que pueda valorar, sospechar y diagnosticar la enfermedad.

El diagnóstico clínico en nuestro medio en las consultas de Pediatría de Atención Primaria mediante anamnesis de los síntomas y respuesta clínica a broncodilatadores, así como la implantación de espirómetros en todos los centros de salud con personal formado para la realización y valoración de los resultados, podría mejorar el diagnóstico sin necesidad de derivación hospitalaria para test más costosos. La formación continuada de los médicos, así como perder el miedo a llamar asma a las sibilancias recurrentes en niños más pequeños, que cumplan una serie de condiciones como especificadas en la Guía GEMA 5.1 (4), podría también mejorar el diagnóstico de asma.

1.3 PREVALENCIA DEL ASMA GRAVE

La prevalencia de asma grave es del 3%, número similar al encontrado por García Marcos et al. en el estudio ISAAC III con los datos de toda España (41).

Según esta definición, la prevalencia de asma grave varió en el ISAAC III en España del 2.3% en Pamplona al 3.8% en Bilbao. Nuestra prevalencia de asma grave es por tanto intermedia. Para la comparación de los síntomas individuales ver Tabla 28.

A nivel internacional Salamanca tiene unos niveles de asma severa reciente relativamente bajos, cercanos a los que se ven en muchos sitios de Europa, Asia, Latinoamérica. Ver Figura 23.

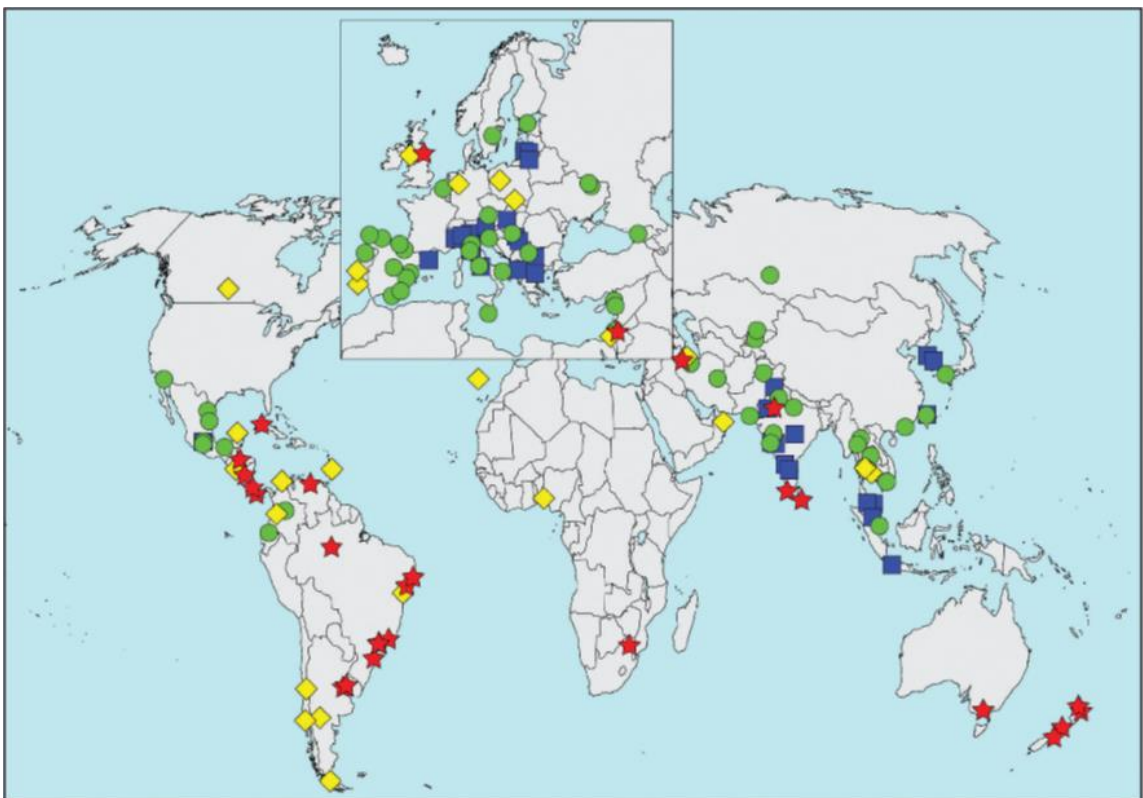


Figura 24: Prevalencia de asma grave reciente en niños de 6-7 años. ISAAC 2009. Los símbolos indican los valores de prevalencia: cuadrado azul <2.5%, círculo verde de 2.5 a 5%, rombo amarillo de 5 a 7.5% y estrella roja >7.5%. (57)

El que un tercio de los niños que cumplen los criterios de “asma grave” no estén incluidos en el grupo de “asma diagnosticada por un médico” puede ser debido a un infradiagnóstico, o por el contrario se podría interpretar como que si los niños han sido diagnosticados y tratados por un médico su asma está bien controlada y han dejado de cumplir los criterios de “asma grave” del GAN. Esta posibilidad se ve reforzada por el hecho de que el porcentaje de niños con asma grave que usan ICS en nuestra muestra es solamente de 33.3%.

2 FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES

Según los datos recogidos en Salamanca, la presencia de antecedentes tanto de atopia como de rinitis y dermatitis, haber tenido infecciones respiratorias en el primer año de vida o una neumonía alguna vez, el número de infecciones respiratorias, el uso de un antibiótico para infección respiratoria en el primer año de vida, y el uso frecuente de paracetamol en el último año, están asociados a la presencia de sibilancias recientes, el asma confirmada por un médico, y el asma grave.

Por el contrario, el ser varón, la prematuridad y haber recibido un antibiótico en el primer año de vida parecen no estar asociados al asma grave, mientras que sí lo están con las sibilancias y el diagnóstico médico. El tabaquismo materno y la edad de comienzo en un centro educativo en meses están asociados solamente a las sibilancias recientes.

La lactancia materna exclusiva más de seis meses está asociada sólo al asma diagnosticada por un médico, quizás se deba esta significación estadística al pequeño número de niños que mantienen la exclusividad tanto tiempo.

Tras ajustar por posibles factores de confusión persisten el sexo, las infecciones respiratorias en el primer año de vida, los antecedentes de atopia y el paracetamol en los últimos 12 meses, para aquellos parámetros para los que resultaron significativos. Pierden significación la prematuridad, el tabaquismo materno, y la lactancia materna exclusiva. El paracetamol en el embarazo pierde significación para las sibilancias recientes pero mantiene la relación con el asma grave.

El haber recibido lactancia materna o no, el contacto con animales, la contaminación, y el sedentarismo (medido como uso de pantallas y cantidad de ejercicio practicado), no se asocian a ninguno de los parámetros estudiados, en contraste con lo encontrado previamente en el ISAACIII (41).

Discutiremos ahora los posibles factores de riesgo estudiados uno a uno.

2.1 SEXO

En nuestro estudio se objetiva una mayor prevalencia en varones de sibilancias en los últimos 12 meses, asma alguna vez, sibilancias durante el ejercicio y tos nocturna (Tabla 11), así como de visitas al médico no programadas, uso de corticoides orales y hospitalizaciones, pero curiosamente no las visitas a urgencias o días de colegio perdidos (Tabla 18).

Esto concuerda parcialmente con los hallazgos de un reciente estudio realizado en Salamanca en niños de 9 y 10 años de Salamanca, en el que los varones presentaban sibilancias más graves, con más ingresos y uso de corticoides (76). En nuestra muestra no hemos objetivado diferencias en cuanto al asma grave.

Está descrito que hasta la pubertad la prevalencia de asma es mayor en niños, mientras que después de la pubertad es mayor en niñas, lo cual persiste en la edad adulta, con variaciones durante la menstruación, el embarazo y la menopausia, lo que implica que hay una fuerte influencia hormonal en el asma (192). Esto quizás se deba a una relación hormonal con la inflamación de la vía aérea, aunque también pueda haber influencia de otros factores (193). Los mecanismos específicos por los que las hormonas sexuales pueden promover o prevenir el asma no están claros, aunque sí se han detectado efectos beneficiosos de los andrógenos y perjudiciales de los estrógenos en la función pulmonar (194). También se ha descrito la disparidad de sexos en cuanto a las presencia de enfermedades atópicas como la rinitis o la dermatitis atópica (195,196) pero, aunque se ve una tendencia en ese sentido, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el estudio de Salamanca (Tabla 23).

2.2 FACTORES EN EL EMBARAZO

2.2.1 Prematuridad

La prematuridad se ha asociado en nuestro estudio a sibilancias recientes y asma confirmada por un médico, pero no al asma grave. Estos resultados concuerdan con los de un metaanálisis de 31 cohortes europeas con 147 252 niños menores de 10 años en el que se ha mostrado asociación entre la edad gestacional al nacimiento y el riesgo de sibilancias en preescolares, y asma en edad escolar, fundamentalmente en niños con menos de 32 semanas de gestación que presentaron mayor ganancia de peso en el primer año de vida (67). En nuestra muestra no tenemos información sobre la edad gestacional sino solamente si nacieron antes de las 37 semanas de gestación. Otro metaanálisis, con más de millón y medio de niños incluidos, mostró una fuerte asociación, especialmente pronunciada en los nacidos antes de las 32 semanas de gestación (68). En el estudio de Salamanca se ha observado también la fuerte asociación entre la prematuridad y el tabaquismo materno ($p=0.002$), que sustenta la teoría de que ser hijo de madre fumadora es una de las posibles causas de prematuridad y asma (69). Ambos parámetros pierden significación tras ajustar por factores de confusión, lo que podría explicarse por el bajo número de niños prematuros en nuestra muestra.

2.2.2 Tabaquismo materno

El cuestionario GAN no incluye la exposición al humo del tabaco después del nacimiento por parte de los padres, solamente se incluye una pregunta sobre si la madre fumó durante el embarazo. Está bien documentado en la literatura que la exposición prenatal a los efectos de tabaco es perjudicial para el desarrollo pulmonar del feto y está relacionada con un aumento de las sibilancias y el asma (75) y esto aparece también en nuestros datos, aunque solo para las sibilancias recientes, no para el asma diagnosticado por un médico o el asma grave, y no persiste tras el ajuste. La suplementación con Vitamina C ha sido estudiada como una posible forma de mitigar estos efectos dañinos (197,198), aunque la mejor prevención ha demostrado ser que uno o ambos padres dejen de fumar (199).

2.3 FACTORES EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

2.3.1 Lactancia materna exclusiva

El estudio GAN recoge información sobre si el niño ha recibido leche materna en algún momento, la duración de la misma y la duración de la lactancia exclusiva, el tipo de leche utilizada mayoritariamente hasta los 6 meses y de los 7 a los 12 meses, éstas son preguntas añadidas que no estaban en el cuestionario del ISAAC III.

En nuestra muestra solamente se objetiva relación entre la lactancia materna exclusiva más de seis meses y el asma diagnosticada por un médico, relación que pierde significación tras el ajuste. No se ve relación entre el tipo de lactancia, exclusiva o mixta o su duración, con las sibilancias en los últimos 12 meses, asma diagnosticada por un médico o con la gravedad del asma. Solamente cinco padres contestaron que su hijo había recibido lactancia materna exclusiva más de seis meses, y probablemente esto explique nuestro hallazgo. Algunos metaanálisis y revisiones sistemáticas recientes muestran beneficio de la lactancia materna pero con gran heterogeneidad en los estudios incluidos (82,83). Por el contrario, otras revisiones sistemáticas no muestran este efecto (84). El estudio de Yamakawa et al. en Japón, con más de 43 000 niños incluidos, mostró el efecto protector de la lactancia materna exclusiva a los 6 meses frente a ingresos hospitalarios por asma en niños de 6 a 42 meses, aunque no se aclaraba si era por el factor protector frente a infecciones de la lactancia materna a esas edades (200). Dos estudios de cohortes ambos con más de 3000 niños seguidos desde el nacimiento en Holanda (PIAMA) (201) y Suecia (BAMSE) (202) hasta los 8 años de edad demostraron la asociación de la lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses con menor riesgo de asma a los 8 años. El estudio BAMSE precisa que la disminución de asma relacionada con la lactancia materna es fundamentalmente en el asma de tipo alérgico, aunque a los 4 años en esta misma población había menor riesgo de asma independientemente de la sensibilización a alérgenos o no, pero en total la diferencia de los alimentados con leche materna no era estadísticamente significativa (203). Esta cohorte confirma en su seguimiento hasta los 16 años que la duración de la lactancia materna más allá de los 4 meses puede reducir el

desarrollo de asma y la sensibilización alérgica (204). Ninguno de los dos estudios notó influencia de la presencia de asma o alergia parental en cuanto a esta protección. Un estudio longitudinal de Estados Unidos de 1 177 niños hasta los 6 años demostró disminución del riesgo de alergias respiratorias y asma a los 6 años con lactancia materna exclusiva en los primeros 3 meses, aunque ésta era estadísticamente significativa para asma solamente en niños sin una predisposición familiar (205).

Otro interesante estudio realizado en la isla de Wight – cohorte de un gran porcentaje de todos los nacimientos en la isla en el año 1989 que fueron seguidos hasta los 18 años – mostró mejor función pulmonar a los 10 años en niños alimentados con lactancia materna al menos 4 meses (206). En esta población estudiaron el trío de factores de riesgo: infecciones de la vía respiratoria, tabaquismo materno y lactancia materna menos de 3 meses, demostrando la asociación de los tres factores con la presencia de asma a los 4 y los 10 años, y aunque las infecciones respiratorias parecían ser el factor más importante para el desarrollo de asma, vieron que el efecto beneficioso de la lactancia materna durante 3 meses o más modificaba el efecto de las mismas, y también atenuaba el perjuicio del tabaquismo materno durante el embarazo en niños sin infecciones respiratorias (85). Otro artículo sobre la misma cohorte expone la relación de alergia parental con manifestaciones de atopia en los hijos del mismo sexo - si las madres tenían asma las hijas tenían asma, si los padres tenían dermatitis atópica ésta era más probable en los hijos varones (207).

En un estudio realizado en China y publicado en 2021 con casi 10 700 escolares de 6 a 12 años usando el cuestionario ISAAC, se encontró que ser varón, haber nacido por cesárea, la duración de la lactancia materna menos de 6 meses, nivel socio económico alto, historia familiar de alergia, o ser solamente un niño en la casa estaban relacionados con un riesgo mayor de asma y alergias. También encontraron una mayor prevalencia de asma en colegios urbanos frente a los del medio rural. La duración de la lactancia materna más allá de los 6 meses estaba inversamente asociada con el asma y la alergia de la infancia, y atenuaba el efecto de haber nacido por cesárea, ser solamente un niño en la casa y tener historia familiar de alergia o asma (86).

2.3.2 Infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias en el primer año de vida son un factor de riesgo en nuestro estudio, tanto tener alguna infección alguna vez, como tener varias, si bien se observa tendencia a que a más infecciones mayor riesgo. Esta asociación se ve en los tres parámetros estudiados y persiste tras el ajuste por posibles factores de confusión. El virus respiratorio más estudiado en cuanto al desarrollo de asma es el VRS, Sigurs et al. en Suecia siguieron 47 niños infectados con VRS con 93 controles “matched” hasta la edad de 18 años, evaluados a los 1, 3, 7, 13 y 18 años, y vieron que aunque la historia familiar de asma y atopia era la misma en ambos grupos, fue la presencia de una infección respiratoria severa por VRS que precisó ingreso, lo que se asoció con una presencia de asma alérgica que persiste hasta los 18 años (88). Sugieren que la remodelación de la vía aérea y el asma alérgica fueron la consecuencia de la infección severa temprana por VRS. También los rinovirus favorecen el desarrollo de asma, Busse et al. en su publicación en el Lancet en 2010 concluyeron que la Infección temprana por rinovirus causa asma a los 6 años (89). No se recoge en el cuestionario GAN la etiología de las infecciones respiratorias, pero dada la alta incidencia de infección por VRS y rinovirus en nuestra población podemos asumir que causaron infecciones tempranas en muchos de los niños cuyos padres han contestado “sí” a tener infecciones respiratorias. Del mismo modo haber sufrido una bronconeumonía alguna vez estaba asociado al asma en nuestra muestra, lo cual apoya esta teoría.

El impacto de la pandemia de coronavirus y la disminución de enfermedades respiratorias en los niños este pasado año, con la práctica desaparición de bronquiolitis y gripe durante el invierno 2020-2021, se verá quizás en los años venideros con una disminución del asma en los nacidos este año, sería un estudio interesante para incluir en el GAN fase 2.

2.3.3 Uso de antibióticos

En nuestro estudio, el tratamiento con antibióticos durante el primer año de vida del niño se asocia de forma significativa con la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses,

y el asma diagnosticada por un médico, aunque no con el asma grave. Si los antibióticos fueron usados para tratar infecciones respiratorias en lugar de para cualquier otro tipo de infecciones, esto aparece como un factor de riesgo para todos los parámetros estudiados, lo que parece apoyar la teoría de que es un efecto de causalidad inversa y que es la infección, no el antibiótico, lo que podría ser la causa del asma.

El número de veces que se han tomado antibióticos no parece estar asociado con las sibilancias recientes o el asma grave, pero sí con el asma diagnosticada con un médico, cuando se han tomado entre dos y cinco veces. Es probable que, aunque la mayoría de infecciones respiratorias en el primer año de vida sean de causa vírica, también pueden tener complicaciones bacterianas y pueda en algunos casos, realizarse un uso inadecuado o excesivo de antibióticos, lo que podría apoyar la teoría del sesgo de confusión por indicación.

En un reciente estudio Lapin et al. con una cohorte de 300 niños con antecedentes de familiares de primer grado con asma, dermatitis o rinitis estacional, seguidos desde el embarazo hasta los 3 años de edad en Chicago, estudió los efectos de la prescripción antibiótica en el embarazo, concluyendo que antibióticos en el segundo y tercer trimestre de embarazo (no en el primero) estaban relacionados con diagnóstico de asma a los 3 años de edad (94). Una revisión sistemática realizada en el año 2020 por Baron et al. en la que fueron recogidos 48 estudios, mostró evidencia de la relación de antibióticos en el principio de la vida, especialmente prenatales, y asma en el niño. Señalan además que la exposición a múltiples antibióticos o de amplio espectro presenta mayor riesgo de asma durante la infancia (las edades variaban en los estudios incluidos), pero concluyen diciendo que se debe investigar más sobre el tema para evitar factores de confusión (93).

Un estudio en EE. UU. con más de 150 000 niños encontró que la asociación del uso de antibióticos en la infancia con el asma era dependiente del número de veces que se administraba el antibiótico al niño; con cada nuevo curso de antibióticos aumentaba un 20% la posibilidad de que tuviera asma a los 6 años. No encontraron sin embargo relación con el momento de la vida en el que se le administraba el antibiótico, el tipo de antibiótico o la cobertura para anaerobios, aunque sí aumentaba con el uso de antibióticos de amplio espectro (95). Así, un artículo por Patrick et al. en Lancet en 2020 sugiere que la reducción en la incidencia de asma infantil que han observado en los últimos años en Canadá podría

deberse a un uso más prudente de los antibióticos, preservando así la microbiota intestinal (96).

Wu et al. consideraban que la exposición a antibióticos en la infancia afecta más al riesgo de asma que la exposición intra útero, y han encontrado que la exposición temprana a infecciones maternas y antibióticos en la madre, nacer por cesárea, así como uso de antibióticos en la infancia, y no tener hermanos mayores en casa, están asociados con mayor riesgo de asma, de modo acumulativo y dosis dependiente (92).

Una revisión sistemática con metaanálisis de estudios longitudinales de uso de antibióticos y desarrollo de sibilancias y asma intentó dirimir si estos efectos se debían a causalidad inversa (los síntomas de asma han causado la prescripción antibiótica) y confusión por indicación (las infecciones respiratorias por las que se receta el antibiótico son la causa del aumento del asma), concluyendo que teniendo en cuenta estos sesgos la asociación de la prescripción antibiótica con el aumento de asma era más débil (97). Nuestros datos apoyan estas conclusiones.

2.4 FACTORES RELACIONADOS CON EL MEDIO AMBIENTE Y OTROS FACTORES

2.4.1 Número de hermanos

Casi un cuarto de los niños de nuestra muestra eran hijos únicos, y aproximadamente un 5% tenían hermanos mayores y menores, así que la mayoría de los niños estaba en familias de dos hijos, confirmando la tendencia en España en los últimos años, siendo la media de hijos por mujer en el 2019 de 1.31 hijos (España en cifras 2019 (ine.es)).

En los niños de nuestra muestra, ni la presencia de hermanos mayores o menores, ni el número de los mismos, estaba asociada a ninguno de los parámetros de sibilancias y asma estudiados. Recientemente De la Calle et al. han publicado un estudio en la provincia de Salamanca (208) en el que la presencia de hermanos mayores se relaciona con sibilancias

en los primeros años de vida, pero no con el asma de comienzo tardío tras el ajuste por factores de confusión, por lo que concuerda con nuestros resultados.

En el estudio ISAAC III Strachan et al. encontraron asociación del número total de hermanos con el asma severa, pero no con las sibilancias recientes, en niños de 6-7 años. También objetivaron una asociación similar con tener hermanos mayores o menores, así que concluyeron que era independiente de la posición del niño en la familia (107). Wu et al. en su publicación en el 2016 sobre la cohorte PRIMA en Tennessee y California encontraron también asma más severa en casas con más hijos (92). Sin embargo Rusconi encontró que tener hermanos era un factor de riesgo para sibilancias tempranas y protector para sibilancias de inicio tardío, pero no encontró una asociación entre el número de hermanos y los distintos patrones de sibilancias (155).

2.4.2 Factores en el hogar

2.4.2.1 Alfombras o moquetas

En nuestro entorno la mayoría de los niños viven en casas con suelos sin moqueta, en la que algunos ponen alfombras (en nuestra muestra varía de un 8.3% en el primer año de vida a un 24% en el último), y ninguno de los tipos de suelo por los que preguntamos en los cuestionarios se ve asociado a los síntomas de asma.

Ciento once familias (4.6%) hicieron cambios en la casa para prevenir los síntomas de asma o alergias en el niño. Los cambios podrían haberse realizado por otro niño con asma o un adulto, aunque se especificaba en la pregunta “la alergia o el asma de este niño”, de modo que no sabemos si en esos niños sin síntomas de asma el cambio en la casa estaba relacionado a prevención de asma, o al asma o sibilancias existentes en alguna otra persona de la familia. Es difícil saber qué es causa y qué efecto, pero quizás las familias que están intentando mejorar el medio ambiente de su casa también están sin proponérselo eliminando biodiversidad del ambiente que según un estudio finlandés (60) tanto contribuye a la protección contra el desarrollo del asma y las enfermedades alérgicas.

La presencia de alfombras y moquetas, como un posible reservorio de polvo y otros contaminantes ambientales, ha sido ligada por Chen et al. al asma de comienzo temprano (116), y por Huang al asma y las sibilancias (117). Sin embargo, un estudio de Haahtela et al. en el que se analizaba también el polvo en el hogar de niños de la población de Karelia, dividida entre Rusia y Finlandia, población genéticamente similar pero con prevalencia de asma en los niños y factores medioambientales completamente distintos, mostró que el polvo de los hogares con más riqueza microbiológica era un factor protector para el asma, y que la presencia del ácaro del polvo no confería de por sí un riesgo de asma, excepto en niños que estuvieran sensibilizados a éste y otros alérgenos al mismo tiempo, ya que los niños monosensibilizados al ácaro del polvo eran en su mayoría asintomáticos (60).

2.4.2.2 Contaminación: Paso de camiones por la calle

En nuestra muestra no hemos visto asociación de los síntomas de asma con la frecuencia del paso de camiones por la calle en la que vive el niño. Como forma de medir la contaminación ambiental en el GAN fase 1 se hace la pregunta: “¿Con qué frecuencia pasan camiones por la calle donde vive este niño/a, durante los días laborables?”, ya presente en el ISAAC III. Esta pregunta nos proporciona información sobre la posible exposición en mayor o menor medida a partículas dañinas de los motores diésel, relacionadas con un aumento de los síntomas de asma y alergias, particularmente asma grave (118). Una posible razón por la que no encontramos relación es que en países de renta alta como España el control de emisiones de los vehículos se hace sistemática y regularmente, de forma que quizás la contaminación no sea tan relevante como en países donde no hay regulación de emisiones contaminantes, si bien una revisión sistemática de Bowatte et al. mostró efecto de la contaminación por tráfico causado por camiones analizando varias cohortes longitudinales, sobre todo europeas, y detectaron que incluso niveles de partículas por debajo de lo recomendado por la OMS tenían efectos sobre la incidencia de asma y el riesgo de sensibilización alérgica (119).

2.4.2.3 Contacto con animales de granja

En nuestro estudio el contacto con animales de granja, bien de la madre durante el embarazo o del niño en el primer año de vida, no están asociados con ningunos de los parámetros de asma estudiados. Por lo tanto no podemos decir como otros estudios que la exposición temprana pre y postnatal, hasta el año de edad, pueda conferir protección frente a procesos de atopia (72-74). En una interesante revisión de Stein et al. en el New England Medical Journal en 2016 sobre las poblaciones amish y huterita, en las que se sigue un estilo de vida muy tradicional y similar excepto por las prácticas agroganaderas, que en los amish son tradicionales mientras que en los huteritas son muy industrializadas. Los amish presentan una incidencia de asma muy inferior y el contenido microbiológico del polvo de sus casas es muy superior (103).

En un estudio reciente de Salamanca el contacto con animales de granja no mostró relación con los síntomas de asma tras el ajuste, aunque contacto con las vacas sí aparecía como factor de protección inicialmente y se veía una tendencia a la protección de los animales de granja en general (76).

2.4.2.4 Contacto con perros y gatos

Según los datos de nuestra muestra el contacto con animales de compañía no es un factor de riesgo o protección para las sibilancias en los últimos 12 meses, el asma diagnosticada por un médico o el asma grave. Un dato curioso es que el porcentaje de familias con animales de compañía aumentó del primer año de vida a los 12 meses previos a la encuesta tanto en perros como en gatos, pero la presencia de estos animales no estuvo relacionada con el asma en ninguno de los análisis.

Rojas-Sánchez et al. en una revisión sistemática publicada en el 2020 mostró que los gatos aparecían como factores de riesgo y los perros como factor de protección (123), y Gao et al. publicó un metaanálisis en el mismo año que describe ambas mascotas como factores de protección (124). Nuestros datos no apoyan los encontrados en estos estudios, quizás por el tamaño muestral y número de familias en Salamanca que tienen mascotas, los datos

del GAN a nivel internacional quizás muestren un efecto como hicieron los datos del ISAAC III (122). Tampoco un estudio longitudinal Japonés con una cohorte de niños seguidos hasta los 6 años encontró ningún efecto (209).

La asociación del asma con otras mascotas está descrita en la literatura; Pellegrini et al. en su estudio en Salamanca parte del estudio EISL identificaron en particular el conejo y el hámster como factores de riesgo para las sibilancias tempranas (210), y un estudio posterior (seguimiento a los 10 años de vida) con la misma cohorte encontró que aunque era un factor de riesgo tener conejo o hámster durante la gestación, tenerlo después dejaba de serlo para el asma a los 10 años de edad (76). No podemos corroborar estos hallazgos ya que preguntas sobre conejos o hámster no forman parte del cuestionario GAN. En estos dos estudios en Salamanca tampoco se encontró relación del asma con perros o gatos.

2.5 PARACETAMOL

Está descrito que el uso de paracetamol durante el embarazo y los primeros años de vida es uno de los factores potencialmente modificables que podrían afectar al desarrollo de asma (126,133,211). El efecto del paracetamol en el desarrollo de asma no está claro por la posible confusión por su uso en infecciones respiratorias, que a su vez presentan síntomas parecidos al asma. En nuestra muestra el uso de paracetamol en el embarazo y en los últimos doce meses están claramente relacionados con el asma, pero no tanto el uso en el primer año de vida.

En nuestro estudio tomar paracetamol en el embarazo, y en los últimos doce meses, se encontró relación con la presencia de sibilancias recientes y asma grave. Tomar paracetamol en el primer año de vida alguna vez no parece estar relacionado con sibilancias en los últimos 12 meses ni con asma grave pero sí con asma confirmada por un médico. Esto podría deberse a un sesgo de memoria (los padres no recuerdan bien si les dieron paracetamol o no ese año). El asma diagnosticada por un médico también está relacionada, como todos los parámetros, con la ingesta de paracetamol al menos una vez al mes en el año previo a la encuesta.

El uso de paracetamol persiste como un factor de riesgo tras el ajuste multivariante, añadiendo a la evidencia que indica a su uso como factor de riesgo más que a un factor de confusión por su asociación con infecciones respiratorias. Para aclarar completamente la causalidad creemos como Weatherall et al. que se deben realizar estudios aleatorizados desde el embarazo, ya que es una medicación de uso muy frecuente, pero que a la vez no es esencial, y se podría modificar sus indicaciones usando otro tipo de antitérmico quizás en madres o niños con más tendencia al asma, si se demostrara que el paracetamol puede contribuir al desarrollo del asma en niños predispuestos (133).

2.6 SEDENTARISMO

Para estudiar el sedentarismo de los niños de nuestra muestra hemos analizado el tiempo por semana en el que hacen ejercicio (“...ejercicio físico lo suficientemente vigoroso para que su respiración se acelere o jadee?”), y el tiempo (horas diarias en una semana típica) que pasan delante de pantallas, de ordenador o similar, o de televisión o similar.

La OMS, en su documento: “Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010” establece lo siguiente:

“Los niños y adolescentes de 5 a 17 años

- deberían dedicar al menos un promedio de **60 minutos al día** a actividades físicas moderadas a intensas, principalmente aeróbicas, a lo largo de la semana;
- deberían incorporar actividades aeróbicas intensas, así como aquellas que fortalecen los músculos y los huesos, **al menos tres días a la semana**;
- deberían **limitar el tiempo dedicado a actividades sedentarias**, particularmente el tiempo de ocio que pasan frente a una pantalla.”

En general los niños de nuestra muestra pasan mucho tiempo delante de pantallas, y solamente la mitad hace ejercicio vigoroso tres o más veces por semana, mientras que casi un quinto lo hace nunca u ocasionalmente. Un estudio longitudinal de una cohorte holandesa de casi 2000 niños en los que hicieron estudios de ejercicio y función pulmonar

mostró que en los niños que hacía ejercicio la función pulmonar era mejor a los 6-7 años (217). También datos del ISAAC III mostraron relación del ejercicio con las sibilancias recientes y la rinoconjuntivitis, a más ejercicio más protección (41).

Más de la mitad de los niños de 6-7 años estudiados en Salamanca no cumplen las recomendaciones de la OMS, sin embargo, nosotros no hemos encontrado asociación entre el sedentarismo y la presencia de síntomas de asma en nuestra muestra, al igual que Eizalde et al. en Navarra (218).

La recomendación de la OMS sobre el uso de pantallas hasta los 5 años es de una hora diaria máximo, no han especificado tiempo para los mayores de esa edad, pero sí se recomienda evitar las actividades sedentarias. En su trabajo reciente la doctora De la Calle preguntó también a los padres de niños de 9-10 años de la provincia de Salamanca sobre el uso de pantallas por los niños, en una encuesta realizada por un pediatra de forma telefónica. Y sus resultados fueron los siguientes: “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.” En este caso nuestros resultados son muy diferentes. En nuestra muestra solamente un 20.2% dedicaba menos de 2 horas a las pantallas, mientras que un 16.5% pasaba más de 4 horas con pantallas (un 13.7% más de 6 horas diarias), aunque los resultados de asociación fueron similares a los nuestros y no se encontró relación entre el ejercicio físico recomendado y/o el sedentarismo con ninguna de las variables sobre asma o sibilancias estudiadas (76).

Como no parece lógico pensar que los niños de más edad, como los evaluados por De la Calle, tengan menos acceso a pantallas sino que, al contrario, la exposición es mayor en niños de mayor edad, creemos que quizás este hallazgo se debe a que quizás los padres evitaban contestar que usaban pantallas tanto tiempo directamente a una pediatra por teléfono (76). Nuestro cuestionario, al ser por escrito, y anónimo, puede que haya recabado datos más fiables sobre este tema. Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2018 un 78% de los niños de 1 a 14 años pasaban más de una hora al día delante de pantallas, porcentaje que aumentaba a un 83.7% los fines de semana (177).

2.7 ASISTENCIA A GUARDERÍA O CENTRO EDUCATIVO

La edad de comienzo en meses de la asistencia a un centro educativo, bien sea la guardería o el colegio (educación infantil), es uno de los factores de riesgo significativos para el desarrollo de sibilancias en los últimos doce meses y el asma confirmada por un médico, según nuestros datos, pero no para el asma grave. Este factor sigue siendo significativo tras el ajuste.

La asistencia a guardería ha sido identificada previamente como un factor de riesgo de sibilancias, pero siempre se ha considerado asociada a un número más elevado de infecciones respiratorias que a su vez se asocian a sibilancias en las primeras edades de la vida, por lo que no se puede saber si actúa como un factor de confusión (76, 154-156). Recientemente Ochoa et al. en una revisión sistemática publicada en el 2018 identificó la asistencia a guardería como un factor de riesgo para sibilancias tempranas, o asma antes de los 6 años de vida, pero no determinó si es un factor de riesgo o de protección más adelante (154). Asimismo la Dra. De la Calle encontró asociación de la asistencia precoz a guardería (antes de los 12 meses) con el fenotipo de sibilancias precoces transitorias, pero no las precoces persistentes ni las de inicio tardío en niños de 9-10 años de la provincia de Salamanca (76).

Sin embargo, Celedón et al. consideran la asistencia a guardería como un factor protector para el desarrollo del asma, pero solamente si la madre no es o no ha sido asmática (157). Este posible efecto protector lo detecta también el estudio de Rusconi et al. para las sibilancias de inicio tardío, mientras que ven un factor de riesgo para las sibilancias tempranas (155). Esto podría ser explicado porque con la menor exposición a infecciones no se activan los mecanismos inmunológicos Th1, predominando por tanto los mecanismos Th2 que están presentes en la infancia y se ven asociados en la población adulta con el desarrollo de procesos alérgicos (219), aunque lo más probable es que la confusión y resultados contradictorios sobre si la asistencia a guardería (y las infecciones tempranas) son factores de riesgo o de protección se deba a la heterogeneidad del asma y las sibilancias en cuanto a presentación y persistencia de síntomas.

Son muchos los factores que pueden influir en las familias para la asistencia, o no, de sus hijos a guarderías en los primeros años de la vida del niño, así como puede haber diferencias entre cada tipo de familia y su organización, número de hermanos, tamaño de la vivienda, presencia de mascotas, contactos con animales de granja, otros adultos en casa, etc que puedan explicar también en parte la heterogeneidad de estos resultados en los trabajos epidemiológicos publicados.

Además, esta diferencia en los resultados se podría explicar también por la forma en que los cuestionarios son creados e interpretados. El cuestionario GAN pregunta por el comienzo de asistencia a guardería y educación infantil en meses, otros cuestionarios tratan la asistencia como una variable binaria “si – no” (157), preguntan según intervalos, o realizan ese agrupamiento a posteriori para el análisis (154, 156). Como vemos en la Figura 24, en la provincia de Salamanca, los picos de sibilancias recientes coinciden en su mayoría con los picos de inicio de guardería, por lo que creemos que analizar el comienzo en meses es más fiable que por intervalos creados aleatoriamente. Además, los picos de inicio coinciden con los puntos de corte creados habitualmente (antes o después de los 12 meses es una forma de análisis muy frecuente en los estudios), y nuestros datos muestran picos a los 6, 12, 24 y 36 meses, con lo que esa población que comienza en el mismo “pico” sería considerada en distintos intervalos, aunque hayan comenzado más o menos a la vez. Por otra parte, hay que considerar que puede haber errores por sesgos de memoria por parte de los padres, sobre todo si se está preguntando sobre el mes de comienzo de guardería años después, en cuyo caso preguntar por intervalos sería más fiable.

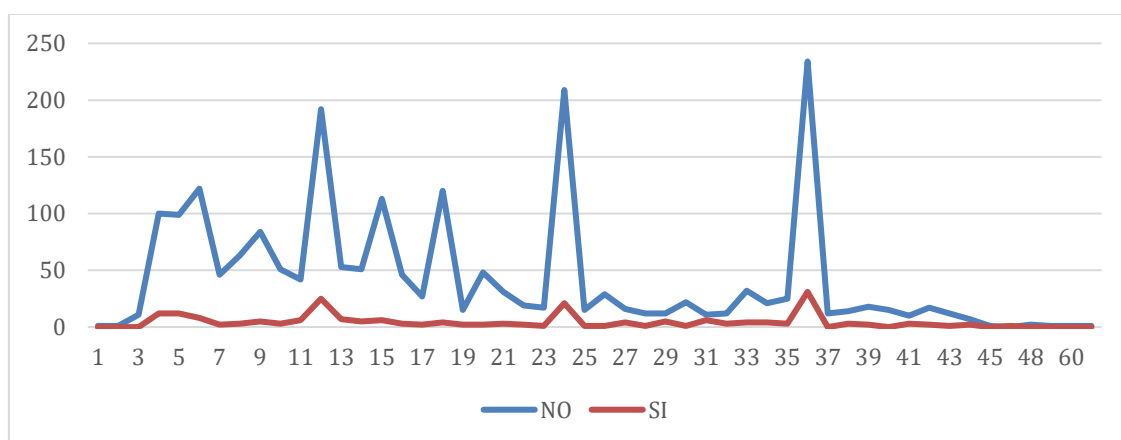


Figura 25: Edad de comienzo de la asistencia a centro educativo en meses, con (línea roja) y sin (línea azul) sibilancias en los últimos 12 meses

3 ASISTENCIA SANITARIA Y TRATAMIENTO

El uso de corticoides inhalados como tratamiento de control principal está en línea con las guías en vigor en ese momento y de acuerdo con estudios internacionales (5), y contrasta con el estudio previo de Casares en Castilla y León que mostraba un uso superior del montelukast, quizás por un cambio en la práctica médica desde entonces (estudio del 2010) (160).

Como dato que nos indica el control del asma en niños asmáticos, el uso de corticoides orales en pautas cortas en el último año por los niños de nuestro estudio es muy alto, con casi un tercio de los niños con asma diagnosticada por un médico necesitando en el último año. De los que tenían tratamiento preventivo y han contestado haber necesitado corticoides orales alguna vez en el último año, solamente la mitad estaba usando corticoides inhalados cada día (ver tabla 20). Asimismo, menos de la mitad de los niños que recibieron corticoides orales usaba montelukast cada día. Por tanto, el uso de corticoides orales, y por ende el mal control del asma, podría ser debido al mal uso de la medicación de control, o a la falta de diagnóstico de asma.

Los resultados que se exponen y que no siguen las guías nacionales e de tratamiento de mantenimiento del asma (4,5), pueden tener una causa multifactorial; falta de atención o de comprensión por parte de los padres a la hora de rellenar el cuestionario referido a los últimos 12 meses, falta de comprensión de los padres de para que se utilizan y las diferencias entre tratamientos antiinflamatorios y medicación de rescate a pesar de que una parte importante de ellos reconocen haber recibido un plan de acción por escrito sobre el asma de sus hijos, errores de comunicación médico-familia de los niños, o que los padres utilicen fuentes de consulta paralelas sin el rigor científico adecuado, algo frecuente con la utilización actual de las redes sociales.

3.1 PLAN ESCRITO DE MANEJO DE ASMA

El 65.1% de los niños que habían tenido asma alguna vez disponían de un plan de manejo por escrito. La existencia de un plan escrito es más frecuente en los niños con asma diagnosticada por un médico, los que han necesitado más corticoides orales en el año previo, y en niños con asma grave muestra una clara tendencia, aunque no alcanza la significación, lo que puede tener su lógica ya que es el pediatra de atención primaria, el alergólogo o neumólogo infantil quien les da el plan de acción por escrito, y los niños con un asma peor controlado deberían acudir con más frecuencia a controles de asma en consultas programadas, aunque esto no siempre se consigue.

En nuestro estudio, la presencia de un plan escrito de manejo de asma no está relacionada con una menor frecuencia de sibilancias recientes, con un mejor uso de la medicación, o con un menor número de visitas no programadas al médico, o menos hospitalizaciones, pero sí parece disminuir la asistencia a urgencias y los días de colegio perdidos. Estos datos recogidos en nuestro estudio pueden plantear dudas sobre si el plan de acción por escrito se realiza correctamente ya que hay multitud de guías clínicas que apoyan que la existencia de un plan mejora los resultados sobre el control de asma en los niños (4,5).

Una revisión sistemática Cochrane del 2017 que incluía 15 estudios aleatorizados con grupo control, no pudo encontrar beneficios de la existencia de un plan de tratamiento escrito en adultos, si bien concluían que la calidad de los estudios disponibles era muy baja (220). En el 2006 Bhogal et al. concluyeron en otra revisión Cochrane (221), que para los niños planes de manejo de asma basados en síntomas eran mejores que los basados en el flujo espiratorio máximo, lo que fue confirmado por Zemek et al. dos años después (222). A pesar de concluir que la evidencia es limitada para demostrar que tener un plan por escrito es mejor que no tenerlo, ya que encontraron evidencia de un solo estudio aleatorizado, en el que sí se objetivaba que un plan escrito reducía significativamente las visitas de urgencia, los días perdidos de colegio y los despertares nocturnos con síntomas (223).

Sin embargo, un estudio publicado en el 2020 que evaluó la eficacia de un plan de manejo por escrito para el asma en niños implementado en China en el año 2017 en 10 hospitales,

las familias fueron aleatorizadas para recibir el plan escrito o simplemente los cuidados habituales, educación y visitas regulares en la consulta, encontró que ambos grupos mejoraron en manejo y el control del asma de forma significativa, sin presentar diferencias significativas entre ellos en los resultados evaluados (224). Este estudio estaba realizado en un nivel de atención terciario y su seguimiento de los niños era corto, 3 meses, por lo que es una muestra bastante distinta a la nuestra.

Otro estudio en Trinidad realizado en atención primaria, aleatorizado y con grupo control, publicado en el 2013, mostró que todos los niños incluidos en el estudio acudieron menos al servicio de urgencias, con y sin plan escrito, y aunque los que recibieron el plan tuvieron menos visitas a urgencias, días perdidos de colegio y despertares nocturnos estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (225).

Todos estos estudios nos demuestran las dificultades para encontrar diferencias en el manejo de asma con y sin plan por escrito, ya que hay otros muchos factores en juego, como por ejemplo una posible mejora en la educación que seguramente se efectuó en las consultas estudiadas de China y Trinidad durante el periodo del estudio y llevó a la mejoría de manejo en todos los pacientes, tuvieran o no tuvieran plan de manejo escrito.

Estos hallazgos son algo que los pediatras debemos tener en mente cuando recetamos medicación para el asma y hacemos seguimiento de niños con asma. El plan de acción por escrito es fundamental para evitar errores y facilita la consulta posterior del mismo a los pacientes, pero es necesario consensuarlo con los padres en estas edades o con los adolescentes de forma personal, e incorporarlo al proceso educativo que mejora el manejo de asma. Debemos por tanto recordar a los padres en cada visita el correcto uso de la medicación para el asma, preguntarles por dudas y evaluar su comprensión de la información, revisar la técnica de uso de la medicación, corregir los errores detectados y usar un plan escrito como medida adicional, pero no sustitutoria, de la información oral, repetida y con la comprensión de la misma revisada.

Nuestros datos no muestran una evidencia clara que apoye la existencia de un plan de manejo escrito mejore los resultados en el control del asma, pero no conocemos tampoco la línea temporal de los eventos; quizás, por ejemplo, el plan de tratamiento por escrito se les dio a los padres del niño después de la exacerbación asmática por la que necesitó

corticoide oral, y quizás ha servido para evitar exacerbaciones posteriores. Esta teoría está reforzada por nuestros datos que muestran que un tercio de los niños con asma grave no estaba diagnosticado como asmático, y que menos de un 40% estaban tomando corticoides inhalados a diario. Creemos que estudios longitudinales y aleatorizados intervención-control con un número de participantes y duración de seguimiento suficiente serían necesarios para aclarar definitivamente la utilidad de un plan escrito, pero también está claro que lo primero es establecer el diagnóstico de asma.

4 DIETA MEDITERRÁNEA

Para evaluar el nivel de adherencia a la dieta mediterránea hemos realizado un *score* de dieta mediterránea de la forma descrita en la metodología. La media del MDS es similar a la obtenida por García Marcos Barbero en Cartagena en la fase 1 del GAN (185). El valor de la media del *score* reducido (MDS11) también es similar al publicado anteriormente en dos publicaciones con población española (41,212). García Marcos et al. presentaron en el 2007 los datos del ISAAC para toda España, con unos 17 000 niños, y concluyeron que la dieta mediterránea parecía proteger sobre todo a las niñas de 6-7 años (41). Sin embargo, según nuestros datos los *scores* altos de dieta mediterránea muestran asociación de “mejor” dieta con mayor presencia de sibilancias recientes, en ambos modelos, con 11 y 22 elementos. Este hallazgo no es único a nuestra muestra, en Galicia González Barcala et al. también encontrar una asociación de *scores* altos con prevalencia de asma severa en niñas de 6-7 años (212). Como posibles explicaciones encontramos, como ellos, que quizás las familias de los niños con asma intenten mejorar su dieta, creando un sesgo de causalidad inversa.

También un metaanálisis del año 2013 muestra un efecto protector de la dieta mediterránea en el asma reciente y el asma severa reciente, no en la presencia de asma alguna vez, y estaba limitada a estudios en centros del mediterráneo (140). Esto podría deberse a que otros aspectos, como el clima, afectan más al desarrollo de asma que la dieta, ya que además se ha objetivado en este estudio en Salamanca que los niños muestran una adherencia a la dieta mediterránea según el *score* similar a los niños de Cartagena (185); de hecho pensamos que los niños españoles hoy en día tienen una dieta bastante homogénea.

Es cierto que podrían haber un sesgo de respuesta por parte de los padres, aunque otros estudios han encontrado que el uso de cuestionarios es fiable (213), o el que ciertos alimentos incluidos en el *score* y la forma en la que están incluidos como protectores o detractores en cuanto al asma, no contribuyan en absoluto al desarrollo de la misma y actúen como elementos de confusión por sus altas frecuencias relativas. En el *score* están incluidos elementos que no tienen realmente representación en la dieta mediterránea, como por ejemplo patatas, huevos o leche, cuya pertenencia a la misma no está tan clara.

El hecho de que el *score* con 22 alimentos es un factor de riesgo para los tres parámetros de asma estudiados mientras que el *score* de 11 alimentos no es un factor de riesgo significativo para el asma grave apoya esta teoría.

Quizás la cantidad consumida de cada alimento no es la que se debería tener para ver efecto deletéreo o protector (por ejemplo, quizás no sea necesario consumir frutos secos todos los días, quizás con consumirlos un par de veces por semana es beneficioso en cuanto al desarrollo de asma y el añadir un punto por consumo más frecuente no añade valor al modelo). Puede también que estén incluidos como beneficiosos/perjudiciales algunos alimentos cuando en realidad son lo contrario. Los *scores* de dieta mediterránea están basados en los conocimientos a priori de qué alimentos forman parte o no de la dieta mediterránea tradicional. En este trabajo hemos realizado el análisis de componentes principales, un análisis *a posteriori*, sobre cómo se agrupan los alimentos que de hecho toman los niños de nuestra muestra, otra forma reconocida en la literatura científica de epidemiología nutricional (134,214). Así, los alimentos se agrupan para explicar la variabilidad de las variables de alimentos de la muestra agrupándolas - por ejemplo, el grupo “Fats and sugar” es un grupo de alimentos que los niños en Salamanca parecen consumir muy raramente según nuestro cuestionario, mientras que el componente “Western” contiene alimentos que la mayoría consumen a diario. Según este análisis, son los datos relacionados con este grupo “Fats and sugar” principalmente, los que hacen que los *scores* bajos de dieta mediterránea estén asociados con una presencia menor de sibilancias, ya que en este grupo un mayor consumo parece protector en cuanto a sibilancias, y esto podría ser debido a un sesgo estadístico más que a un efecto real.

Al evaluar el impacto de los alimentos por separado, ajustados por posibles factores de confusión; sexo, infecciones antes de 1 año, paracetamol en los últimos 12 meses, antibiótico para infecciones respiratorias, neumonía y comienzo de escolaridad en meses, solamente el azúcar más de una vez por semana y los frutos secos una o dos veces por semana muestran un efecto protector para las sibilancias recientes, mientras que el pescado aparece como un factor de riesgo más de tres veces por semana.

Otros alimentos que en el ISAACIII aparecen como protectores, como frutos secos, pescado, y cereales, no lo son en nuestra muestra tras el ajuste (41).

Una mención especial merece el azúcar, ya que aparece como factor protector en los análisis para las sibilancias recientes. Solamente un 28.8% de los padres contestaron que su hijo toma azúcar más de 3 veces por semana, pero creemos que este es un resultado muy sesgado, ya que sabemos que la mayoría de los niños en España no toma leche sola sino con cacao que contiene un 70% de azúcar, los yogures habituales contienen mucho azúcar (215), y también los cereales de desayuno y bebidas como zumos de fruta y batidos (216), que los niños toman sin que los padres sean conscientes de su alto contenido de azúcar. Un 92.9% de los niños de nuestra muestra toman leche la mayoría de los días, un 82.7% otros lácteos mientras que 37.1 % tomar cereales. Por lo tanto, creemos que el consumo real de azúcar no esté representado de una forma fiable en el cuestionario, y que si lo estuviera no mostraría este efecto. De una forma similar el consumo de frutos secos que en otros estudios muestra claramente un efecto protector y en el nuestro de riesgo respecto al asma grave y confirmada por un médico, podría ser debido al hecho de que los padres incluyan en la categoría frutos secos maíz frito y otros *snacks* procesados.

Esto nos parece una de las limitaciones de la recogida de alimentos usando este tipo de cuestionarios, además de no recoger cantidades de cada alimento sino simplemente frecuencias semanales. Sin embargo, este cuestionario y el MDS nos permiten analizar interacciones entre alimentos, y son sencillos de responder por los padres, haciendo posibles también comparaciones con estudios nacionales e internacionales.

Las complejas relaciones entre nutrientes, alimentos y patrones de dieta, y su efecto en el desarrollo de asma, de por sí una enfermedad de etiología y presentación muy compleja, hace que sea muy difícil identificar de una forma fiable alimentos o grupos de alimentos que por sí mismos afecten de alguna forma al desarrollo del asma. A falta de estudios aleatorios controlados con dietas restrictivas desde incluso antes de la concepción, lo cual sería muy difícil, si no imposible de hacer, estudios epidemiológicos internacionales como el GAN nos ayudan a establecer patrones de dieta que puedan influir en el desarrollo del asma.

5 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Como fortalezas señalamos el gran tamaño muestral para una provincia como Salamanca donde además está representada población urbana y rural. Estos datos podrán servir de base para que en el futuro se puedan estudiar tendencias de prevalencia. Se ha realizado un análisis multivariante ajustado para evaluar los factores de riesgo asociado a las sibilancias en niños de esta edad incluyendo factores alimenticios y la dieta mediterránea. Y también un análisis de componentes principales que explican la variedad de la muestra. También se han estudiado los tratamientos recibidos y su relación con la existencia de un plan de manejo escrito del asma, y con los síntomas y asistencia sanitaria recibida.

Como limitaciones, la tasa de participación de un 74 % es mejorable. La muestra contiene datos solamente de una provincia de España, aunque están incluidos casi dos mil cuatrocientos niños y pertenece al GAN Internacional por lo que en su momento permitirá comparaciones con otras regiones españolas y de los 5 continentes. Como todos los estudios transversales, no nos ayuda a establecer causalidad, sino que simplemente nos muestra asociación. La recolección de síntomas por los padres puede presentar sesgos, tanto de memoria, como de una correcta interpretación de lo que es una sibilancia, y también es posible que no hayan leído o interpretado bien las preguntas. Estos sesgos creemos se minimizan al utilizar los cuestionarios internacionales ISAAC y ahora GAN, validados y utilizados previamente y de manera sistemática en estos estudios epidemiológicos, con preguntas claras y con lenguaje accesible. No hay datos anteriores del estudio ISAAC en la provincia de Salamanca, por lo que no se ha podido estudiar la evolución temporal de la prevalencia de asma en la provincia. No se han recogido datos de peso y talla actual de los niños actuales.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1 - La prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses, asma diagnosticada por un médico y asma grave en niños de 6-7 años en la provincia de Salamanca es similar a la prevalencia media encontrada en estudios previos, como el ISAAC III, en España y a nivel global.

2 - Salamanca tiene niveles más bajos de prevalencia de sibilancias recientes que ciudades costeras de nuestro país en las que se ha realizado este estudio previamente, si bien en nuestra provincia no disponemos de datos anteriores de prevalencia en este grupo etario. Los datos actuales sientan las bases para valorar tendencias futuras en Salamanca.

3 - Se ha detectado un infradiagnóstico de asma, según los síntomas de asma en nuestra población, particularmente para el diagnóstico de asma grave, según los criterios GAN.

4 - Con este estudio hemos establecido la prevalencia de rinitis y dermatitis atópica en nuestra población, y nuestros datos muestran que estas enfermedades atópicas están fuertemente asociadas a la presencia de asma en niños de 6-7 años.

5 - Ser varón está asociado a las sibilancias en los últimos 12 meses y al asma diagnosticada por un médico, pero no al asma grave. También está asociado con mayor uso de los servicios sanitarios y mayor consumo de corticoides orales.

6 - Los factores de riesgo para los tres parámetros de asma estudiados identificados en nuestro estudio multivariante ajustado son: infecciones respiratorias en el primer año de vida, haber sufrido una neumonía alguna vez, antecedentes de enfermedad atópica, uso de antibióticos para infecciones respiratorias en el primer año de vida, y paracetamol en los últimos 12 meses.

7 - El ser varón, la prematuridad, el uso de paracetamol en el embarazo, el tabaquismo materno, la lactancia materna exclusiva más de 6 meses, y la edad de comienzo de asistencia a un centro educativo, son factores que aparecen en el análisis para alguno de los parámetros estudiados, pero no de forma consistente.

8 - Los tratamientos recibidos por los niños incluidos en el estudio para el manejo de asma siguen en general los indicados por las guías de manejo existentes.

9 - La existencia de un plan escrito de manejo de asma no está relacionada en nuestra muestra con un menor uso de los corticoides orales o de los servicios sanitarios.

10 - La dieta mediterránea, estudiada mediante un sistema de puntuación de los 22 grupos de alimentos incluidos en el cuestionario GAN, muestra una asociación con los síntomas de asma estudiados, apareciendo como un factor de riesgo para los mismos. No hemos encontrado alimentos que de una forma consistente actúen como factores de riesgo o protectores para las sibilancias en los últimos 12 meses, el asma diagnosticada por un médico o el asma grave.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Marcos, L., Sánchez Solis M B V. Epidemiología e historia natural de las sibilancias en el lactante. En: Villa-Asensi JR (ed) Sibilancias en el lactante. Ed. Luzán, 2005
2. Pellegrini Belinchon J. Epidemiología de las sibilancias en el primer año de vida. Estudio multicéntrico. [Tesis Doctoral]. Salamanca. Universidad de Salamanca; 2012.
3. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, De La García Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr.* 2007;67(3):253–73.
4. Guía española para el manejo del asma (GEMA) 5.0 2020. [Internet]. [Citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.gemasma.com>.
5. Global strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma [Internet]. [Citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <https://ginasthma.org>.
6. Carvajal-Uruena I, Garcia-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia de Andoin N, Batlles-Garrido J, 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(12):659–66.
7. Asher MI. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J.* 1998;12(2):315–35.
8. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Bjorksten B, Burr M, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur Respir J.* 2000;16(3):420–6.

9. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang C-YY, Ellwood EM, 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(1):1601605.
10. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018 [Internet]. [Citado 10 de junio de 2021] 2018. Auckland, New Zealand; 2018. Disponible en: www.globalasthmareport.org.
11. García Merino A. PCM. El impacto del asma en la infancia y la adolescencia. En: *Curso de Actualización en Pediatría*. Exlibris Ediciones; 2013. p. 257–65.
12. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ.* 1992;304(6831):873–5.
13. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp.* 1997;206:122–39.
14. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006 26;368(9537):733–43.
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2018). [Internet]. [Citado 15 de junio de 2019] Disponible en:<http://www.ginasthma.org>.
16. Innes Asher M, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CKW, Ait-Khaled N, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res.* 2010;11(1):1–10.
17. Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization “package”. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1098–102.
18. von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J.* 2001;18(5):872–81.

19. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis--the epidemiological evidence. *Immunobiology*. 2007;212(6):433–9.
20. Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: An ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J*. 2001;17(3):436–43.
21. D’Amato G. Environmental urban factors (air pollution and allergens) and the rising trends in allergic respiratory diseases. *Allergy*. 2002;57 Suppl 7:30–3.
22. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483–91.
23. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(1):10–6.
24. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. ISAAC. Phase One Manual. Auckland (NZ)/ Münster (FRG). October 1992. 47p.
25. Barrett A, Clark M, Demuro C, Esser D. Proxy-reported questionnaires for young children with asthma: a structured review. *Eur Respir J*. 2013;42(2):513–26.
26. Yoos HL, Kitzman H, McMullen A, Sidora-Arcoleo K, Anson E. The language of breathlessness: Do families and health care providers speak the same language when describing asthma symptoms? *J Pediatr Heal Care*. 2005;19(4):197–205.
27. Weiland SK, Kugler J, von Mutius E, Schmitz N, Fritzscher C, Wahn U, et al. [The language of pediatric asthma patients. A study of symptom description]. *Monatsschrift Kinderheilkd* 1993;141(11):878–82.
28. Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Björkstén B, Robertson CF, Anderson HR, et al. Translation of questions: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(9):1174–82.

29. Miller CJ, Joseph J, Safa W, Flood PE, Dunn E V., Shaheen HM. Accuracy of arabic versions of three asthma symptoms questionnaires against the clinical diagnosis of asthma. *J Asthma*. 2007;44(1):29–34.
30. Mata Fernández C, Fernández-Benítez M, Pérez Miranda M, Guillén Grima F. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(3):201–10.
31. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;19(12):204.
32. Palomeras Vilches A, Ferrer Pla R, Vila Pablos C, Buñuel Álvarez J, Cerezo Jiménez A, Díez García S. Prevalencia de asma por diagnóstico médico en un centro de Atención Primaria y factores pronósticos de la utilización de los servicios de urgencia hospitalarios. *Pediatría Atención Primaria*. 2008;10(37):67–80.
33. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
34. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DP, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J*. 2004;24(3):406-12.
35. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):315-35.
36. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WOC, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):565–74.
37. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-66.

38. Aguinaga Ontoso I, Arnedo-Pena A, Bellido J, Guillén Grima F, Suárez Varela MM. Grupo Español del Estudio ISAAC. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)*. 1999;112:171-5.
39. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59(12):1301-7.
40. Anderson HR, Gupta R, Kapetanakis V, Asher MI, Clayton T, Robertson CF, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol [Internet]*. 2008;37(3):573-82.
41. Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, Varela ALS, Garcia-Hernandez G, Grima FG, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax*. 2007;62(6):503-8.
42. Garcia-Marcos L, Pena AA, Busquets-Monge R, Suarez-Varela MM, De Garcia Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(7):1174-8.
43. Pearce N, Strachan D, The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The Global Asthma Report 2011 [Internet]. Auckland, New Zealand. Paris, France; 2011. [Citado 19 de Junio de 2020]. Disponible en: www.globalasthmareport.org
44. Ellwood P, Ellwood E, Rutter C, Perez-Fernandez V, Morales E, García-Marcos L, et al. Global Asthma Network Phase I Surveillance: Geographical Coverage and Response Rates. *J Clin Med*. 2020;9(11):3688.
45. Global Asthma Network. Global Asthma Network Registered Centres [Internet]. 2021. [Citado 10 de Junio de 2021]. Disponible en: www.globalasthmanetwork.org
46. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3):609-16.

47. Lukrafka JL, Fuchs SC, Moreira LB, Picon R V., Fischer GB, Fuchs FD. Performance of the ISAAC questionnaire to establish the prevalence of asthma in adolescents: A population-based study. *J Asthma*. 2010; Mar;47(2):166-9
48. Valle SOR, Kuschnir FC, Solé D, Silva MAV, Silva RI, Da Cunha AJLA. Validity and reproducibility of the asthma core International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire obtained by telephone survey. *J Asthma*. 2012;49(4).
49. López-Silvarrey-Varela A, Pértega-Díaz S, Rueda-Esteban S, Sánchez-Lastres JM, San-José-González MA, Sampedro-Campos M, 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;6:274–82.
50. Onate Vergara E, Perez-Yarza EG, Emparanza Knorr JI, Figueroa de la Paz A, Sardon Prado O, Sota Busselo I, et al. [Current prevalence of asthma in schoolchildren in San Sebastian (Spain)]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(3):224–8.
51. Roman Pinana JM, Osona Rodriguez de Torres B, Figuerola Mulet J. [Prevalence of current asthma in Majorca. Value of a bronchial hyperresponsiveness test in combination with a questionnaire]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(3):229–34.
52. Pereira Vega A, Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Sánchez Rodríguez I, Gil Muñoz FL, García Jiménez D. Incidencia de asma en 2 etapas de la vida: niños y adultos jóvenes de la ciudad de Huelva. *Arch Bronconeumol*. 2008;9:464–70.
53. Puig C, Fríguls B, Gómez M, García-Algar Ó, Sunyer J, Vall O. Relación entre las infecciones respiratorias de vías bajas durante el primer año de vida y el desarrollo de asma y sibilancias en niños. *Arch Bronconeumol*. 2010;10:514–21.
54. Sacristán Martín, AM., González, A., De Diego M. El asmático adolescente en Atención primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 1999;1(4):545–52.
55. Martín AM. Sacristán, Santiago C. Arribas, C. Arribas Santiago, EJ. Machín Rodríguez JSG. Características del asma infantil en Atención Primaria. Mejora del seguimiento. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008;10:593–601.

56. Lai CKWW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland SK, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476–83.
57. Uphoff EP, Bird PK, Anto JM, Basterrechea M, von Berg A, Bergstrom A, et al. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *ERJ open Res*. 2017;3(3):00150–2016.
58. Ahmed A, Becker A. Evaluation of eczema, asthma, allergic rhinitis and allergies among the grade-7 children of Iqaluit. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2019;23(15):26.
59. Ahmed A, Hakim A, Becker A. Evaluation of eczema, asthma, allergic rhinitis and allergies among the Grade-1 children of Iqaluit. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:9.
60. Haahtela T, Laatikainen T, Alenius H, Auvinen P, Fyhrquist N, Hanski I, et al. Hunt for the origin of allergy - comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):891–901.
61. Fazlollahi MR, Najmi M, Fallahnezhad M, Sabetkish N, Kazemnejad A, Bidad K, et al. Paediatric asthma prevalence: The first national population-based survey in Iran. *Clin Respir J*. 2019;13(1):14–22.
62. Ozoh OB, Aderibigbe SA, Ayuk AC, Desalu OO, Oridota OE, Olufemi O, et al. The prevalence of asthma and allergic rhinitis in Nigeria: A nationwide survey among children, adolescents and adults. Silva JP, editor. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222281.
63. Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM. Changing trends in asthma prevalence among children. *Pediatrics*. 2016;137(1):1–7.
64. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993-2014. *Respir Med*. 2015;109(8):982–90.
65. Anandan C, Nurmatov U, Van Schayck OCP, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 2010;65(2):152–67.

66. Chawla J, Seear M, Zhang T, Smith A, Carleton B. Fifty years of pediatric asthma in developed countries: How reliable are the basic data sources? *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(3):211–9.
67. Sonnenschein-Van Der Voort AMM, Arends LR, De Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1317–29.
68. Been J V., Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2014;11(1).
69. Jaakkola JJK, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 118(4):823–30.
70. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Pérez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondéjar-Lopez P. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(7):674–81.
71. Mitchell EA, Clayton TO, García-Marcos L, Pearce N, Foliaki S, Wong G, et al. Birthweight and the risk of atopic diseases: The ISAAC Phase III study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(3):264–70.
72. Campbell BE, Lodge CJ, Lowe AJ, Burgess JA, Matheson MC, Dharmage SC. Exposure to “farming” and objective markers of atopy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(4):744–57.
73. Karvonen A, Lampi J, Keski-Nisula L, Auvinen J, Toppila-Salmi S, Järvelin M, et al. Farm environment during pregnancy and childhood and polysensitization at the age of 31 – Prospective birth cohort study in Finland. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(1):44–51.

74. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Üblagger E, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;117(4):817–23.
75. Neuman A, Hohmann C, Pershagen G, Orsini N, Wickman M, Keil T, et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Nov 15;186(10):1037-43.
76. De la Calle Cabrera T. Evolución de las sibilancias en los primeros 10 años de vida en la provincia de Salamanca. Factores de riesgo asociados [Tesis Doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2020.
77. Thacher JD, Gehring U, Gruziova O, Standi M, Pershagen G, Bauer CP, et al. Maternal smoking during pregnancy and early childhood and development of asthma and rhinoconjunctivitis - a MeDALL project. *Environ Health Perspect*. 2018;126(4):047005.
78. Büchele G, Genuneit J, Weinmayr G, Björkstén B, Gehring U, Von Mutius E, et al. International variations in bronchial responsiveness in children: Findings from ISAAC phase two. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(8):796–806.
79. Visser CAN, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PLP. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2): 149-56.
80. Miliku K, Azad MB. Breastfeeding and the Developmental Origins of Asthma: Current Evidence, Possible Mechanisms, and Future Research Priorities. *Nutrients*. 2018 Jul;10(8):995.
81. Oddy WH. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(2):26–36.
82. Lodge C, Tan D, Lau M, Dai X, Tham R, Lowe A, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2015;104(467):38–53.
83. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: Systematic review and meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;179(10):1153–67.

84. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–90.
85. Karmaus W, Dobai AL, Ogbuanu I, Arshard SH, Matthews S, Ewart S. Long-term effects of breastfeeding, maternal smoking during pregnancy, and recurrent lower respiratory tract infections on asthma in children. *J Asthma*. 2008;45(8):688–95.
86. Hu Y, Chen Y, Liu S, Jiang F, Wu M, Yan C, et al. Breastfeeding duration modified the effects of neonatal and familial risk factors on childhood asthma and allergy: a population-based study. *Respir Res*. 2021;22(1):1–11.
87. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017;82(3):387–95.
88. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12).
89. Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376(9743):826–34.
90. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, LeSouëf PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):37–42.
91. Wills-Karp M. Murine models of asthma in understanding immune dysregulation in human asthma. *Immunopharmacology*. 2000;48(3):263–8.
92. Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, James K, Escobar G, Gebretsadik T, et al. Relative importance and additive effects of maternal and infant risk factors on childhood asthma. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151705.
93. Baron R, Taye M, Der Vaart IB Van, Ujčič-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: A systematic review. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):312.

94. Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, Freels S, Chavez N, Hernandez E, et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;114(3):203–7.
95. Donovan BM, Abreo A, Ding T, Gebretsadik T, Turi KN, Yu C, et al. Dose, timing, and type of infant antibiotic use and the risk of childhood asthma. *Clin Infect Dis.* 2020;70(8):1658–65.
96. Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, Al Mamun A, Rasali D, Rose C, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1094–105.
97. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;38(2):295–302.
98. Qi C, Xu CJ, Koppelman GH. The role of epigenetics in the development of childhood asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(12):1287–302.
99. Meyers DA, Bleeker ER, Holloway JW, Holgate ST. Asthma genetics and personalised medicine. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):405–15.
100. Forno E, Celedón JC. Epigenomics and transcriptomics in the prediction and diagnosis of childhood asthma: Are we there yet? *Front Pediatr.* 2019;7:115.
101. Devries A, Vercelli D. GILES F. FILLEY LECTURE Epigenetic Mechanisms in Asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:48–50.
102. Chaturvedi P, Tyagi SC. Epigenetic mechanisms underlying cardiac degeneration and regeneration. *Int J Cardiol.* 2014;173(1):1-11.
103. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med.* 2016;375(5):411–21.

104. Radhakrishnan D, Guttmann A, To T, Reisman JJ, Knight BD, Mojaverian N, et al. Generational patterns of asthma incidence among immigrants to Canada over two decades: A population-based cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(2):248–57.
105. Thomsen SF, Van Der Sluis S, Kyvik KO, Skytthe A, Backer V. Estimates of asthma heritability in a large twin sample. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1054–61.
106. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J*. 2015;2(1):24643.
107. Strachan DP, Aït-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: A worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):126–36.
108. Westergaard T, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Andersen PK, Aaby P, Melbye M. Sibship characteristics and risk of allergic rhinitis and asthma. *Am J Epidemiol*. 2005;162(2):125–32.
109. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Bercedo-Sanz A, Aguinaga-Ontoso I, González-Díaz C, García-Merino Á, et al. Prevalence of asthma symptoms in schoolchildren, and climate in west European countries: An ecologic study. *Int J Biometeorol*. 2013;57(5):775–84.
110. Weiland SK, Hüsing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med*. 2004;61(7):609–15.
111. Weinmayr G, Gehring U, Genuneit J, Büchele G, Kleiner A, Siebers R, et al. Dampness and moulds in relation to respiratory and allergic symptoms in children: Results from Phase Two of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC Phase Two). *Clin Exp Allergy*. 2013;43(7):762–74.
112. García-Marcos L, Batllés-Garrido J, Blanco-Quirós A, García-Hernández G, Guillén-Grima F, González-Díaz C, et al. Influence of two different geo-climatic zones

on the prevalence and time trends of asthma symptoms among Spanish adolescents and schoolchildren. *Int J Biometeorol.* 2009;53(1):53–60.

113. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, Cardoso MS, Barreto BAP, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5):341–6.

114. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, Ledford DK, Cecchi L, Al-Ahmad M, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):25.

115. Becher R, Øvrevik J, Schwarze PE, Nilsen S, Hongslo JK, Bakke JV. Do carpets impair indoor air quality and cause adverse health outcomes: A review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(2):184.

116. Chen YC, Tsai CH, Lee YL. Early-life indoor environmental exposures increase the risk of childhood asthma. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;215(1):19–25.

117. Huang S, Garshick E, Weschler LB, Hong C, Li J, Li L, et al. Home environmental and lifestyle factors associated with asthma, rhinitis and wheeze in children in Beijing, China. *Environ Pollut.* 2020;256:113426.

118. Brunekreef B, Stewart AW, Ross Anderson H, Lai CKW, Strachan DP, Pearce N. Self-reported truck traffic on the street of residence and symptoms of asthma and allergic disease: A global relationship in ISAAC phase 3. *Environ Health Perspect.* 2009;117(11):1791–8.

119. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: A systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(3):245–56.

120. Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, Tarantini L, Litonjua AA, Suh HH, et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):572–8.
121. Zheng Y, Sanchez-Guerra M, Zhang Z, Joyce BT, Zhong J, Kresovich JK, et al. Traffic-derived particulate matter exposure and histone H3 modification: A repeated measures study. *Environ Res*. 2017;153:112–9.
122. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G, Odhiambo J, García-Marcos L, Foliaki S. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology*. 2012;23(5):742–50.
123. Rojas-Sánchez OA. Are pets, dog or cat, a risk or a protector factor for the development or exacerbation of asthma? Systematic review of systematic reviews. *Rev Salud Publica*. 2020;22(1):1–9.
124. Gao X, Yin M, Yang P, Li X, Di L, Wang W, et al. Effect of Exposure to Cats and Dogs on the Risk of Asthma and Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(5):703–14.
125. Lourido-Cebreiro T, Salgado FJ, Valdes L, Gonzalez-Barcala FJ. The association between paracetamol and asthma is still under debate. *J Asthma*. 2017;54(1):32–8.
126. Fan G, Wang B, Liu C, Li D. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: A systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(6):528–33.
127. Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):482–9.
128. Piler P, Švancara J, Kukla L, Pikhart H. Role of combined prenatal and postnatal paracetamol exposure on asthma development: the Czech ELSPAC study. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(4):349–55.
129. Shaheen SO, Lundholm C, Brew BK, Almqvist C. Prescribed analgesics in pregnancy and risk of childhood asthma. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1801090.

130. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, 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(1):81–9.
131. Migliore E, Zugna D, Galassi C, Merletti F, Gagliardi L, Rasero L, et al. Prenatal paracetamol exposure and wheezing in childhood: Causation or confounding? *PLoS One*. 2015;10(8):e0135775.
132. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Evers S, Weatherall M, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):32–41.
133. Weatherall M, Ioannides S, Braithwaite I, Beasley R. The association between paracetamol use and asthma: Causation or coincidence? *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):108–13.
134. Lv N, Xiao L, Ma J. Dietary pattern and asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy*. 2014;(7):105–21.
135. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3).
136. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Front Immunol*. 2017;8:838.
137. Sozańska B, Sikorska-Szaflik H. Diet modifications in primary prevention of asthma. Where do we stand? *Nutrients*. 2021;13(1):173.
138. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–63.
139. Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB. Foods, nutrients, and dietary patterns: Interconnections and implications for dietary guidelines. *Adv Nutr*. 2016;7(3):445–54.

140. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(4):330–8.
141. Zhang Y, Lin J, Fu W, Liu S, Gong C, Dai J. Mediterranean diet during pregnancy and childhood for asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(7):949–61.
142. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. What are the effects of a mediterranean diet on allergies and asthma in children? *Front Pediatr.* 2017;5:72.
143. Cabrera SG, Fernández NH, Hernández CR, Nissensohn M, Román-Viña B, Serra-Majem L. Test KIDMED; prevalencia de la Baja Adhesión a la Dieta Mediterránea en Niños y Adolescentes; Revisión Sistemática. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2390–9.
144. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1189-96.
145. Calatayud-Sáez FM, Calatayud Moscoso del Prado B, Gallego Fernández-Pacheco JG, González-Martín C, Alguacil Merino LF. Mediterranean diet and childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(2):99–105.
146. Eijkemans M, Mommers M, Th Draaisma JM, Thijs C, Prins MH. Physical Activity and Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e50775.
147. Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. 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(9):e12532.
148. Gomez-Llorente MA, Romero R, Chueca N, Martinez-Cañavate A, Gomez-Llorente C. Obesity and asthma: A missing link. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1490.
149. Cho Y, Shore SA. Obesity, Asthma, and the Microbiome. *Physiology.* 2016;31(2):108–16.
150. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int.* 2019;68(2):135–42.

151. Lochte L, Nielsen KG, Petersen PE, Platts-Mills TAE. Childhood asthma and physical activity: A systematic review with meta-analysis and graphic appraisal tool for epidemiology assessment. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):50.
152. Mitchell EA, Beasley R, Björkstén B, Crane J, García-Marcos L, Keil U. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):73–84.
153. Stiglic N, Viner RM. Effects of screentime on the health and well-being of children and adolescents: A systematic review of reviews. *BMJ Open.* 2019;9(1):e023191.
154. Ochoa Sangrador C, Vázquez Blanco A. Day-care center attendance and risk of Asthma—A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018;46(6):578–84.
155. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1617–22.
156. Ochoa Sangrador C, Barajas Sánchez MV, Muñoz Martín B. Relación entre la asistencia a guarderías y enfermedad infecciosa aguda en la infancia: una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Publica.* 2007;81(2):113–29.
157. Celedón JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1239–43.
158. Asher I, Haahtela T, Selroos O, Ellwood P, Ellwood E, Billo NE, et al. Global Asthma Network survey suggests more national asthma strategies could reduce burden of asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(2):105–14.
159. Blasco Bravo AJ, Pérez-Yarza EG, De Mercado PLY, Perales AB, Díaz Vazquez CA, Moreno Galdó A. Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. *An Pediatr.* 2011 Mar;74(3):145–53.

160. Casares-Alonso I, Cano-Garcinuño A, Blanco-Quirós A, Pérez-García I, Cano-Garcinuno A, Blanco-Quiros A, et al. Anti-asthmatic prescription variability in children according to age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Jul 1;43(4):383–91.
161. Instituto Nacional de Estadística. Mortalidad por causa y grupo de edad. Tablas del Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2021 [citado 11 de junio de 2021]. Disponible en: www.ine.es
162. Subdirección General de Información Sanitaria. Ministerio de Sanidad. Portal Estadístico. [Internet]. 2021 [citado el 11 de junio de 2021]. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/>
163. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
164. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70-80.e3.
165. Montoro J, Del Cuvillo A, Mullol J, Molina X, Bartra J, Dávila I, et al. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: The PEDRIAL study. *Allergy*. 2012;67(11):1437–42.
166. Jáuregui I, Dávila I, Sastre J, Bartra J, Del Cuvillo A, Ferrer M, et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: The PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):388–92.
167. Morais-Almeida M, Santos N, Pereira AM, Branco-Ferreira M, Nunes C, Bousquet J, et al. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: A nationwide study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(10):1278–88.

168. Usuga Perilla S. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica en preescolares de 3 a 5 años de Cartagena, Lorca y Murcia. [Tesis Doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2016.
169. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Ait-Khaled N, et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(2):110–24.
170. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010 Aug;105(2):99–106.
171. de Lucas Laguna R, Sendagorta Cudós E. No todo es dermatitis atópica. *Pediatría Atención Primaria*. 2009 Jun;11:s15–30.
172. Weidinger S, O’Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1203-1209.e1.
173. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):947-54.e15.
174. Schneider AM, Nelson AM. Skin microbiota: Friend or foe in pediatric skin health and skin disease. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(6):815–22.
175. Tan RA, Corren J. The Relationship of Rhinitis and Asthma, Sinusitis, Food Allergy, and Eczema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):481–91.
176. Tollefson MM, Bruckner AL, Cohen BA, Antaya R, Horii K, Silverberg NB, et al. Atopic dermatitis: Skin-directed management. *Pediatrics*. 2014 Dec 1;134(6):e1735–44.
177. Instituto nacional de Estadística. Demografía y población. Tablas del Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2020 [citado 11 de junio 2021]. Disponible en: www.ine.es
178. Estación meteorológica. Embalses.net [Internet]. 2021. [citado 14 de junio 2021]. Disponible en: <https://www.embalses.net/estacion-meteorologica-19.html>

179. Sistema Automático de Información del Duero. Pluviómetro de Peña de Francia [Internet]. 2021 [citado 14 de junio]. Disponible en: <http://www.saihduero.es/>
180. Rodríguez-de la Cruz D, Sánchez-Reyes E, Dávila-González I, Lorente-Toledano F, Sánchez-Sánchez J. Airborne pollen calendar of Salamanca, Spain, 2000-2007. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38(6):307–12.
181. Anero, M. (2008). Poaceae, de Aerobiología y polinosis en Castilla y León. (Castilla y León/Junta, Ed.) (p. 119). Junta de Castilla y León.
182. Polen y alergias en Castilla y León [Internet]. 2020 [citado 11 de junio 2021]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/es/polen/polen-alergia-castilla-leon>.
183. 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.
184. INE. Encuesta Europea de Salud 2020 [Internet]. INE 2020. 2020 [citado 21 de mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es>.
185. García-Marcos Barbero P. Epidemiología del asma y dermatitis atópica en escolares de Cartagena: “Global Asthma Network” [Tesis Doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2017.
186. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):1012–8.
187. Zallo NÁ, Grima FG, Aguinaga-Ontoso I, Hermoso-De-Mendoza-Cantón J, Fernández BM, Serrano-Monzó I, et al. Study of prevalence and association between asthma symptoms and obesity in the pediatric population of Pamplona. *Nutr Hosp*. 2014;30(3):519–25.
188. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73–85.

189. Danvers L, Lo DKH, Gaillard EA. The role of objective tests to support a diagnosis of asthma in children. *Paediatr Respir Rev.* 2020;33:52–7.
190. Serebrisky D, Wiznia A. Pediatric Asthma: A Global Epidemic. *Ann Glob Heal.* 2019;85(1):1–6.
191. Asthma GI for. GINA [Internet]. 2016 [citado 11 de junio 2021] Disponible en: <http://ginasthma.org/>
192. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(3):19.
193. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:2997.
194. Naeem A, Silveyra P. Sex Differences in Paediatric and Adult Asthma. *Eur Med J (Chelmsford, England).* 2019 Jun;4(2):27–35.
195. Mohammad HR, Belgrave D, Kopec Harding K, Murray CS, Simpson A, Custovic A. Age, sex and the association between skin test responses and IgE titres with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(3):313–9.
196. Wijga A, Tabak C, Postma DS, Kerkhof M, Wieringa MH, Hoekstra MO, 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(1):275–7.
197. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev.* 2017;21:27–33.
198. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spitale P, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(20):2074–82.

199. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Heinonen S. Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma. *BMC Public Health*. 2016;16(1):1–7.
200. Yamakawa M, Yorifuji T, Kato T, Yamauchi Y, Doi H. Breast-feeding and hospitalization for asthma in early childhood: A nationwide longitudinal survey in Japan. *Public Health Nutr*. 2015;18(10):1756–61.
201. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax*. 2009;64(7):604–9.
202. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1013–9.
203. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):755–60.
204. Kull I, Melen E, Andersson N, Wickman M, Bergström A. Breastfeeding in relation to asthma and sensitisation during the first 16 years in life. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69:195.
205. Bigman G. Exclusive breastfeeding for the first 3 months of life may reduce the risk of respiratory allergies and some asthma in children at the age of 6 years. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(8):1627–33.
206. Ogbuanu IU, Karmaus W, Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Ewart S. Effect of breastfeeding duration on lung function at age 10 years: A prospective birth cohort study. *Thorax*. 2009;64(1):62–6.
207. Arshad SH, Karmaus W, Raza A, Kurukulaaratchy RJ, Matthews SM, Holloway JW, et al. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):427–34.

208. Cabrera T de la C, Méndez S de A, González MML, García DG, García-Marcos L, Galindo PV, et al. Childhood wheezing phenotypes and their association to perinatal factors: a longitudinal study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(3):8–16.
209. Taniguchi Y, Yamazaki S, Michikawa T, Nakayama SF, Sekiyama M, Nitta H, 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(5):e0232604.
210. Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martín B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. 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(3):164–71.
211. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, Celedón JC. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1111–22.
212. Gonzalez Barcala FJ, Pertega S, Bamonde L, Garnelo L, Perez Castro T, Sampedro M, et al. Mediterranean diet and asthma in Spanish schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(7):1021–7.
213. Byers T, Treiber F, Gunter E, Coates R, Sowell A, Leonard S, et al. The accuracy of parental reports of their children's intake of fruits and vegetables: Validation of a food frequency questionnaire with serum levels of carotenoids and vitamins C, A, and E. *Epidemiology*. 1993;4(4):350–5.
214. Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nöthlings U, Boeing H. Application of a New Statistical Method to Derive Dietary Patterns in Nutritional Epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2004;159(10):935–44.
215. Bernadette Moore J, Sutton EH, Hancock N. Sugar reduction in yogurt products sold in the uk between 2016 and 2019. *Nutrients*. 2020;12(1):171.

216. Boulton J, Hashem KM, Jenner KH, Lloyd-Williams F, Bromley H, Capewell S. How much sugar is hidden in drinks marketed to children? A survey of fruit juices, juice drinks and smoothies. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010330.
217. Eijkemans M, Mommers M, Draaisma JMT, Thijs C, Prins MH, Remmers T, et al. Physical activity and asthma development in childhood: Prospective birth cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(1):76–82.
218. 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(6):332–9.
219. Guilbert TW, Denlinger LC. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2010 Feb;4(1):71–83.
220. Gatheral TL, Rushton A, Evans DJ, Mulvaney CA, Halcovitch NR, Whiteley G, et al. Personalised asthma action plans for adults with asthma. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Apr;4(4):CD011859.
221. Bhogal S, Zemek R, Ducharme FM. Written action plans for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD005306.
222. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic Review of Randomized Controlled Trials Examining Written Action Plans in Children: What Is the Plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(2):157–63.
223. Agrawal SK, Singh M, Mathew JL, Malhi P. Efficacy of an individualized written home-management plan in the control of moderate persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr*. 2005 Dec;94(12):1742–6.
224. Zhu K, Xiang L, Shen K. Efficacy of Chinese Children’s Asthma Action Plan in the management of children with asthma. *Allergy asthma Proc*. 2020 Jan;41(1):e3–10.
225. Khan R, Maharaj R, Seerattan N, Babwah F. Effectiveness of personalized written asthma action plans in the management of children with partly controlled asthma in Trinidad: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2014 Feb;60(1):17–26.

ANEXOS

ANEXO 1: CUESTIONARIO GAN



Salamanca, Febrero 2017

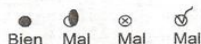
INSTRUCCIONES PARA RELLENAR EL CUESTIONARIO

La mayoría de las preguntas se contestan eligiendo entre varias respuestas como se muestra a continuación:

1. Sexo (niño=1, niña=2) ① ②

Los círculos correspondientes a las opciones que elija deben ser rellenados en su totalidad, procurando no salirse del contorno. Es recomendable hacerlo con rotulador negro, aunque también puede hacerse con bolígrafo. No debe usarse lápiz, ni marcar de manera que traspase la hoja.

A continuación tienen algunos ejemplos de cómo debe y no debe rellenar los círculos:



Si se equivocan, tachen la marca errónea con una cruz y marquen la respuesta correcta, como se indica a continuación. No usar corrector (Tippex).



En algunas de las preguntas (aquellas en las que deben contestar cifras) encontrarán una composición como la que se muestra a continuación. Deberán escribir la cifra en el recuadro y a continuación rellenar los círculos correspondientes. En la fila inferior hay que marcar las unidades y en la siguiente las decenas.

En el siguiente ejemplo se indica a qué edad comenzó un niño/a a ir a la guardería. Si fue a los 15 meses, debe rellenarse el cuestionario de la siguiente manera:

1. ¿A qué edad comenzó este niño/a a ir a la guardería? (en meses)

① ● ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
 ⑩ ① ② ③ ④ ● ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

Observen que no se pueden marcar dos números en la misma fila. Si han de rellenar una fecha y es día 3, entonces deberán marcarlo como 03, si es 4 como 04 etc. Igual ocurre con los meses: enero será 01, diciembre 12, etc. Sin embargo con los años deberán rellenar el círculo que figura en la parte superior del año que corresponda en cada caso.

Estimados padres:

Mi nombre es Javier Pellegrini Belinchón, soy Pediatra de Atención Primaria, Profesor de la Universidad de Salamanca e Investigador Principal de un Estudio Internacional en Salud Infantil.

Se va a invitar a participar a los alumnos de 6-7 años de todos los colegios del Área de Salud de Salamanca. Les invitamos a colaborar en este importante estudio acerca de la salud de su hijo; con la aprobación de su colegio y la Consejería de Educación de Castilla y León, y agradeceríamos enormemente su ayuda.

El niño/a ha llevado a casa del colegio un sobre con un cuestionario junto a esta carta, para colaborar en el estudio, lo único que deberán hacer es rellenar el cuestionario y permitir que el equipo talle y pese a su hijo/a en el colegio el día que pasen por la clase a recoger los cuestionarios rellenos. Se entiende que si no entregan el cuestionario relleno el día establecido, no desean participar y por lo tanto su hijo no será incluido en el estudio.

Responder al cuestionario les llevará aproximadamente de 10-15 minutos, pero no tienen ninguna obligación de hacerlo. Las respuestas de estos cuestionarios serán tratadas confidencialmente, sólo se introducirán códigos numéricos en la base de datos del ordenador. Los datos serán protegidos con las garantías de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Encontrarán preguntas que a ustedes le resultarán evidentes o chocantes en nuestro ámbito, pero recuerden que este cuestionario, con el mismo formato, se utilizará en 343 centros de 132 países en los cinco continentes y con costumbres muy diversas.

Antes de comenzar a contestar las preguntas, lean atentamente las instrucciones para rellenar el cuestionario que figuran en el margen izquierdo de esta carta.

Agradeciéndoles de antemano su colaboración, reciban un cordial saludo.

Fdo. Javier Pellegrini Belinchón

Estudio Internacional sobre Salud Respiratoria Salamanca 6-7 años



**ESTUDIO INTERNACIONAL SOBRE SALUD RESPIRATORIA
6-7 AÑOS**

CUESTIONARIO A RELLENAR POR EL PADRE/MADRE O TUTOR/TUTORA

COLEGIO: _____ CIUDAD: _____

NOMBRE DEL ALUMNO: _____

A.1. Fecha de hoy

DIA	MES	AÑO
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	7 8 9
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2017 2018 2019

A.2. Fecha de nacimiento del niño/a

DIA	MES	AÑO
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	9 0 1 2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2009 2010 2011 2012

A.3. Sexo (niño=1, niña=2) 1 2

A.4. Edad del niño/a (en años) 6 7 8

<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9
<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9
<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9
<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9
<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7	<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9

A.5. Peso del niño/a: SE MEDIRÁ EN EL COLEGIO, USTED NO DEBE RELLENAR NADA EN ESTA PREGUNTA ... , kg

A.6. Talla del niño/a: SE MEDIRÁ EN EL COLEGIO, USTED NO DEBE RELLENAR NADA EN ESTA PREGUNTA ... , cm

A.7. Raza del niño/a (blanca=1, gitana=2, norteafricana=3, subsahariana=4, india hispanoamericana=5, asiática=6, otra=7) 1 2 3 4 5 6 7

LAS PREGUNTAS 1-17 SON ACERCA DE LA RESPIRACIÓN DEL NIÑO/A QUE PARTICIPA EN EL ESTUDIO

1. ¿Alguna vez ha tenido este niño/a silbidos o pitos en el pecho en el pasado? (si=S, no=N) S N

SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 7

2. SI HA RESPONDIDO "SI":
¿Cuántos años tenía este niño/a cuando comenzaron los silbidos o pitos en el pecho? (menos de 1 año=1, de 1-2 años=2, de 3-4 años=3, de 5-6 años=4, más de 6 años=5) 1 2 3 4 5

3. ¿Ha tenido este niño/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? (si=S, no=N) S N

SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 7

4. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido este niño/a en los últimos 12 meses? (ninguno=1, de uno a tres=2, de cuatro a doce=3, más de doce=4) 1 2 3 4

5. ¿Cuántas veces se ha despertado este niño/a por la noche, por término medio, a causa de los silbidos o pitos, en los últimos 12 meses? (nunca se ha despertado con pitos=1, menos de una noche por semana=2, una o más noches por semana=3) 1 2 3

6. Los silbidos o pitos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas este niño/a haya tenido que parar para respirar en los últimos 12 meses? (si=S, no=N) S N

7. ¿Ha tenido este niño/a alguna vez asma? (sí=S, no=N) ③ ④
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 16
8. ¿Ha sido confirmada el asma de este/ niño/a por un médico? (sí=S, no=N) ③ ④
9. ¿Tiene este niño/a un plan escrito en el que se le explique como cuidar su asma? (sí=S, no=N) ③ ④
10. ¿Ha usado este niño/a alguna medicación inhalada para ayudarle con sus problemas respiratorios en algún momento en los últimos 12 meses? (cuando no ha estado resfriado) (sí=S, no=N) ③ ④
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 11
- 10.1. Por favor, escriba que medicinas inhaladas (inhaladores en polvo o spray) ha tomado este niño/a y con qué frecuencia en los últimos 12 meses (sólo cuando lo necesitaba=1, en periodos cortos de tiempo=2, cada día=3)
- 10.1.1. Salbutamol/Terbutalina (Ventolin, Buto-air, Salbuair, Terbasmin, ...) ① ② ③
- 10.1.2. Salmeterol/Formoterol (Serevent, Beglan, Inaspir, Foradil, Oxis, ...) ① ② ③
- 10.1.3. Budesonida/Fluticasona/Beclometasona (Pulmicort, Flixotide, Flusonal, Becló-asma, Becotide, ...) ① ② ③
- 10.1.4. Combinaciones de 2 anteriores (Anasma, Inaladuo, Plusvent, Seretide, Brisair, Formodual, Rilast, Symbicort,..) ① ② ③
11. ¿Ha usado este niño/a alguna medicación por vía oral como pastillas, cápsulas, jarabes o gotas que haya tenido que tragar para ayudarle con sus problemas respiratorios en algún momento en los últimos 12 meses? (cuando no ha estado resfriado) (sí=S, no=N) ③ ④
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 12
- 11.1. Por favor, escriba que pastillas, cápsulas, gotas, jarabes... ha tomado este niño/a (tragando por vía oral) y con qué frecuencia en los últimos 12 meses (sólo cuando lo necesitaba=1, en periodos cortos de tiempo=2, cada día=3)
- 11.1.1. Montelukast (Singulair, Monkasta, Pluralis, ...) ① ② ③
- 11.1.2. Salbutamol/Terbutalina (Ventolin, Terbasmin, ...) ① ② ③
- 11.1.3. Teofilina (Telomol, Pulmeno, TheoDur, Theolair, Eufilina, Elixifilin, Vent-Retard, ...) ① ② ③
- 11.1.4. Cortisona (Prednisona, Estilisona, Dacortin, Zamene, Dezacor, Urbason oral, ...) ① ② ③
12. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces ha llevado a este niño/a urgentemente al médico por sus problemas respiratorios? (ninguna=0, de 1-3 veces=1, de 4-12 veces=2, más de 12 veces=3) ① ② ③ ④
13. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces ha llevado a este niño/a apresuradamente a un servicio de Urgencias, sin que haya quedado ingresado en el hospital, por sus problemas respiratorios? (ninguna=0, de 1-3 veces=1, de 4-12 veces=2, más de 12 veces=3) ① ② ③ ④
14. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces ha sido ingresado este niño/a en el hospital por sus problemas respiratorios? (ninguna=0, 1 vez=1, 2 veces=2, más de 2 veces=3) ① ② ③ ④
15. En los últimos 12 meses, ¿cuántos días de colegio ha perdido este niño/a (enteros o solo en parte) por sus problemas respiratorios? (ninguno=0, de 1-3 días=1, de 4-12 días=2, más de 12 días=3) ① ② ③ ④
-
16. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido este niño/a silbidos o pitos en el pecho mientras hacía ejercicio o después de hacerlo? (sí=S, no=N) ③ ④
17. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido este niño/a tos seca por la noche, sin estar resfriado o con una infección respiratoria? (sí=S, no=N) ③ ④

Las preguntas 18-25 están referidas a problemas de nariz que le ocurren a su hijo/a cuando NO ESTÁ resfriado o con gripe

18. ¿Ha tenido este niño/a alguna vez estornudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe? (sí=S, no=N) ③ ④
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 24
19. SI HA RESPONDIDO "SÍ" ¿cuántos años tenía este niño/a cuando comenzaron éstos problemas de nariz? (menos de 1 año=1, de 1-2 años=2, de 3-4 años=3, de 5-6 años=4, más de 6 años=5) ① ② ③ ④ ⑤

20. ¿Ha tenido este niño/a problemas de estornudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe en los últimos 12 meses? (sí=S, no=N) ⑤ ④
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 24
21. ¿Ha tenido este niño/a estos problemas de nariz acompañados de picor en los últimos 12 meses? (sí=S, no=N) ⑤ ④
22. ¿Ha tenido este niño/a estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos en los últimos 12 meses? (sí=S, no=N) ⑤ ④
23. ¿Cuántas veces los problemas de nariz han interferido en las actividades diarias de este niño/a en los últimos 12 meses? (nunca=1, pocas veces=2, bastantes veces=3, muchas veces=4) ① ② ③ ④
24. ¿Ha tenido este niño/a, alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno o rinitis alérgica? (sí=S, no=N) ⑤ ④
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 26
25. ¿Ha sido confirmada por un médico la alergia nasal de este/a niño/a (incluyendo fiebre del heno o rinitis alérgica)? (sí=S, no=N) ⑤ ④

LAS PREGUNTAS 26-33 SON ACERCA DE LA PIEL DEL NIÑO

26. ¿Ha tenido este niño/a, alguna vez manchas rojas en la piel que pican, y que aparecen y desaparecen, por lo menos durante seis meses? (sí=S, no=N) ⑤ ④
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 32
27. ¿Ha tenido este niño/a alguna vez estas manchas rojas que pican, en los últimos 12 meses? (sí=S, no=N) ⑤ ④
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 32
28. Estas manchas rojas que pican, ¿le han salido a este niño/a alguna vez en alguno de estos lugares?: pliegues de los codos, detrás de las rodillas, empeine del pie, bajo las nalgas o alrededor del cuello, ojos u orejas (sí=S, no=N) ⑤ ④
29. ¿A qué edad le salieron a este niño/a, por vez primera, esas manchas rojas que pican? (antes de los 2 años=1, entre los 2 y los 4 años=2, a los 5 años o más=3) ① ② ③
30. ¿Alguna vez estas manchas han desaparecido completamente, en los últimos 12 meses? (sí=S, no=N) ⑤ ④
31. ¿Cuántas veces ha tenido este niño/a que levantarse por la noche, por término medio, porque esas manchas rojas le picaban, en los últimos 12 meses? (nunca en los últimos 12 meses=1, menos de una noche por semana=2, una o más noches por semana=3) ① ② ③
32. ¿Ha tenido este niño/a, alguna vez eczema o dermatitis atópica? (sí=S, no=N) ⑤ ④
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 34
33. Si ha respondido "SÍ" ¿Ha sido el eczema o dermatitis atópica este niño/a confirmado por un médico? (sí=S, no=N) ⑤ ④

LAS PREGUNTAS 34-39 SON SOBRE EL EMBARAZO Y EL NACIMIENTO DE ESTE/A NIÑO/A

34. Durante el embarazo del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿con qué frecuencia tomó, por término medio, paracetamol (Termalgin, Gelocatil, Efferalgan, etc..)? (nunca=1, al menos una vez durante el embarazo=2, al menos una vez al mes=3, más de una vez al mes=4, no lo sé=5) ① ② ③ ④ ⑤
35. Mientras estuvo embarazada de este niño/a, ¿tuvo la madre del/la niño/a contacto regular (al menos una vez or semana) con animales de granja (ejm. vacas, caballos, cerdos, cabras, ovejas o gallinas)? (sí=S, no=N) ⑤ ④
36. ¿Fumó la madre de este niño/a en el embarazo de éste niño/a? (sí=S, no=N) ⑤ ④
37. Mientras estuvo embarazada de este niño/a, ¿había alfombras o moqueta en la casa que vivía la madre del/la niño/a? (Marque tantas opciones como sea necesario) (no había=1, si, en el dormitorio de la madre=2, si, en el cuarto de estar=3, si, en otras habitaciones=4) ① ② ③ ④
38. ¿Nació prematuro este niño/a (más de 3 semanas antes de la fecha prevista para el parto)? (sí=S, no=N) ⑤ ④

39. ¿Cuánto pesó este niño/a al nacer? (en gramos, por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalos también en el recuadro) ... g

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

LAS PREGUNTAS 40-50 SON ACERCA DEL LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA DE ESTE NIÑO/A

40. ¿Este niño/a fué alimentado con lactancia materna alguna vez? (sí=S, no=N) 0 N
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 41**
- 40.1. ¿Cuánto tiempo fue alimentado con lactancia materna?
(menos de 6 meses=1, entre 6 y 12 meses=2, más de 12 meses=3) 1 2 3
- 40.2. ¿Cuánto tiempo ha sido alimentado con lactancia materna sin añadir otros alimentos (papillas, triturados o líquidos)?
(menos de 2 meses=1, de 2 a 4 meses=2, de 5 a 6 meses=3, más de 6 meses=4) 1 2 3 4
41. En los primeros 12 meses, ¿qué tipo de leche tomó este niño/a durante más tiempo?
(leche materna=1, lactancia artificial (fórmula)=2, leche entera pasteurizada de supermercado=3, leche baja en grasa o desnatada pasteurizada de supermercado=4, leche UHT de supermercado=5, leche fresca de granja, hervida=6, leche fresca de granja, sin hervir=7, leche de soja, leche de cabra=8, ninguna de las anteriores=9, no sabe=0)
- 41.1. Entre el primer y el sexto mes ? Por favor, marque una sólo opción 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0
- 41.2. Entre los 7 y los 12 meses ? Por favor, marque una sólo opción 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0
42. En los primeros 12 meses de vida de este niño/a, ¿le dio habitualmente paracetamol (ejm. Apiretal, Gelocatil, Febrectal, Efferalgan, Termalgin, etc..) para la fiebre? (sí=S, no=N) 0 N
43. En los primeros 12 meses de vida de este niño/a, ¿cuántas infecciones respiratorias ha tenido? (ninguna=0, 1=1, de 2 a 5=2, 6 o más=3) 0 1 2 3
44. En los primeros 12 meses de vida de este niño/a, ¿le dio algún antibiótico? (sí=S, no=N) 0 N
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 45**
- 44.1. ¿Cuántas tandas de antibióticos tomó? (una=1, entre 2 y 5=2, 6 o más=3) 1 2 3
- 44.2. ¿Tomó alguna vez antibióticos para tratar infecciones respiratorias? (sí=S, no=N) 0 N
45. ¿Se tumbaba este niño/a, cuando era bebé, sobre una piel de oveja natural? (sí=S, no=N) 0 N
46. ¿Tuvo un gato dentro de casa durante el primer año de vida de este niño/a? (sí=S, no=N) 0 N
47. ¿Tuvo un perro dentro de casa durante el primer año de vida de este niño/a? (sí=S, no=N) 0 N
48. En el primer año de vida de este niño/a, ¿ha tenido él/ella contacto regular (al menos una vez por semana) con animales de granja (p. ej. vacas, ganado, cerdos, cabras, ovejas o aves de corral)? (sí=S, no=N) 0 N
49. ¿Ha tenido este niño/a silbidos o pitos en el pecho durante su primer año de vida? (sí=S, no=N) 0 N
50. ¿Ha sido tratado este niño/a con alguna medicación oral (gotas, jarabes, ...) y/o inhalada para ayudarle con sus problemas respiratorios durante su primer año de vida? (sí=S, no=N) 0 N
- SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 51**
- 50.1. Si ha respondido "SÍ" a la pregunta anterior, escriba que medicinas orales y/o inhaladas (inhaladores en spray) ha tomado este niño/a y con qué frecuencia en su primer año de vida (sólo cuando lo necesitaba=1, en periodos cortos de tiempo=2, cada día=3)
- 50.1.1. Salbutamol, Terbutalina, (INHALADOS) (Ventolin, Buto-air, Salbuair, Terbasmin, ...) 1 2 3
- 50.1.2. Salbutamol, Terbutalina, (ORALES) (Ventolin, Terbasmin, ...) 1 2 3
- 50.1.3. Budesonida/Fluticasona/Beclometasona (Pulmicort, Flixotide, Becl-asma, Becotide, ...) 1 2 3
- 50.1.4. Cortisona (Prednisona, Estilisona, Dacortin, Zamene, Dezacor, Urbason oral, ...) 1 2 3
- 50.1.5. Teofilina (Telomol, Pulmeno, TheoDur, Theolair, Eufilina, Elixifilín, Vent-Retard, ...) 1 2 3
- 50.1.6. Montelukast (Singulair, Monkasta, Pluralis, :t.) 1 2 3
- 50.1.7. Antibióticos 1 2 3

LAS PREGUNTAS 51-64 SON ACERCA DE OTROS ASPECTOS DE LA VIDA Y EL MEDIO AMBIENTE DE ESTE NIÑO/A

51. ¿Ha ido este niño/a a una guardería desde el nacimiento hasta los 3 años? (sí=S, no=N)..... ③ ④
- 51.1. Si ha respondido "Sí" ¿A qué edad comenzó este niño/a a ir a la guardería? ③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
(en meses, por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalos también en el recuadro)..... _ _ m ③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
52. ¿Ha ido este niño/a a una escuela infantil entre los 3 y los 6 años? (sí=S, no=N) ③ ④
- 52.1. Si ha respondido "Sí" ¿A qué edad comenzó este niño/a a ir a la escuela infantil? (en meses, por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalos también en el recuadro) _ _ m ③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
53. ¿Cuántas veces por semana hace este niño/a un ejercicio físico lo suficientemente vigoroso como para que su respiración se acelere o jadee? (nunca u ocasionalmente=1, una o dos veces por semana=2, tres o más veces por semana=3)..... ① ② ③
54. Durante una semana normal de 7 días, ¿cuántas horas al día (24 horas) dedica este niño/a a ver televisión? (Incluidos películas en DVD, videos) (Menos de 1 hora=1, una hora o más, pero menos de tres horas=2, tres horas o más, pero menos de cinco horas=3, cinco horas o más=4) ① ② ③ ④
55. Durante una semana normal de 7 días ¿cuántas horas al día (24 horas) dedica este niño/a al ordenador (incluida play station, smartphone, tablet) o internet (chat, facebook, juegos, twitter, YouTube)? (menos de 1 hora=1, una hora o más, pero menos de tres horas=2, tres horas o más, pero menos de cinco horas=3, cinco horas o más=4) ① ② ③ ④
56. ¿Alguna vez ha sido este niño/a diagnosticado/a de neumonía o bronconeumonía? (sí=S, no=N) ③ ④
57. ¿Es este niño/a gemelo/a o mellizo/a? (sí=S, no=N) ③ ④
58. Número de hermanos/as mayores que tiene este niño/a (por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalos también en el recuadro. Si no tiene hermanos mayores marque "00") _ _ h ③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
59. Número de hermanos/as menores que tiene este niño/a (por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalos también en el recuadro. Si no tiene hermanos menores marque "00") _ _ h ③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
60. ¿Nació este niño/a en España? (sí=S, no=N) ③ ④
- 60.1. Si ha respondido "NO" ¿En qué país nació este/a niño/a? _____
61. ¿Cuántos años ha vivido este/a niño/a en España? (por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalos también en el recuadro. Si ha vivido menos de 1 año, marque "00") _ _ a ③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
③ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
62. ¿Qué clase de suelo cubre o cubriría la habitación de este niño/a y en qué momento de su vida? Responda todas las preguntas y marque tantas opciones como sea necesario. (nunca=0, en este momento=1, durante el primer año de vida del niño=2, en algún otro momento=3)
- 62.1. Moqueta ③ ① ② ③
- 62.2. Suelo liso (de vinilo/linóleo, enlosado, madera, tarima, hormigón, etc) sin alfombra ③ ① ② ③
- 62.3. Suelo liso (de vinilo/linóleo, enlosado, madera, tarima, hormigón, etc) con alfombra ③ ① ② ③
- 62.4. Suelo sin cubrir (de tierra) ③ ① ② ③
63. ¿Ha hecho cambios en casa a causa de la alergia o el asma de este niño/a para prevenir esos síntomas (o problemas respiratorios)? (sí=1, no=2, no es aplicable=3) ① ② ③
64. ¿Con qué frecuencia pasan camiones por la calle donde vive este niño/a, durante los días laborables?(nunca=1, raras veces, no frecuentemente=2, frecuentemente durante el día=3, casi todo el día y la noche=4) ① ② ③ ④

LAS PREGUNTAS 65-68 SON ACERCA DE LOS ÚLTIMOS 12 MESES DE VIDA DE ESTE/A NIÑO/A

65. Durante los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia, por término medio, ha comido o bebido este niño/a lo siguiente?
(nunca u ocasionalmente=1, una o dos veces por semana=2, la mayoría de los días=3)

	Nunca Ocasion.	1-2 veces sem.	Mayoría de días
65.1. Carne (ternera, pollo, cordero, conejo, cerdo, ...)	①	②	③
65.2. Marisco y pescado	①	②	③
65.3. Fruta	①	②	③
65.4. Verdura cocinada (verduras y hortalizas)	①	②	③
65.5. Verdura fresca (verduras y hortalizas)	①	②	③
65.6. Legumbres (guisantes, garbanzos, judías, lentejas, ...)	①	②	③
65.7. Cereales, sin incluir pan	①	②	③
65.8. Pan	①	②	③
65.9. Pasta	①	②	③
65.10. Arroz	①	②	③
65.11. Margarina	①	②	③
65.12. Mantequilla	①	②	③
65.13. Aceite de oliva	①	②	③
65.14. Leche (incluida leche con sabores)	①	②	③
65.15. Otros lácteos (incluidos yogur y quesos)	①	②	③
65.16. Huevos	①	②	③
65.17. Frutos secos	①	②	③
65.18. Patatas	①	②	③
65.19. Azúcar (incluyendo dulces, caramelos, chucherías)	①	②	③
65.20. Comida rápida: hamburguesas	①	②	③
65.21. Comida rápida, excluyendo hamburguesas	①	②	③
65.22. Bebidas gaseosas y refrescos	①	②	③
66. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido un gato dentro de su casa? (sí=S, no=N)			③ ④
67. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido un perro dentro de su casa? (sí=S, no=N)			③ ④
68. En los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia ha dado, por término medio, a este niño/a paracetamol (ejm. Apiretal, Gelocatil, Febrectal, Termalgin, etc..) para la fiebre? (nunca=1, al menos 1 vez al año=2, al menos una vez al mes=3)			① ② ③

LAS PREGUNTAS 69-75 SON ACERCA DE LA AUDICIÓN Y EL RONQUIDO DE ESTE/A NIÑO/A

69. ¿Ha sido diagnosticado su hijo/a por un médico de otitis media? (sí=S, no=N)	③ ④
70. ¿Ha sido intervenido quirúrgicamente su hijo/a de los oídos? (sí=S, no=N)	③ ④
71. ¿Presentó su hijo/a dificultad o retraso en la adquisición del lenguaje? (sí=S, no=N)	③ ④
72. ¿Diría usted que actualmente su hijo/a parece que no escucha cuando se le habla directamente? (sí=S, no=N)	③ ④
73. ¿Presenta su hijo/a ronquido cuando está durmiendo? (sí=S, no=N)	③ ④
74. ¿Alguna vez ha visto a su hijo/a parar de respirar durante el sueño? (sí=S, no=N)	③ ④
75. ¿Durante el día su hijo/a suele respirar con la boca abierta? (sí=S, no=N)	③ ④

MUCHÍSIMAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN, NOS ES DE GRAN AYUDA.
POR FAVOR, DEVUELVA ESTE CUESTIONARIO COMPLETO EN EL SOBRE AL/LA PROFESOR/A DE SU HIJO/A

ANEXO 2: INFORME DE SALAMANCA

Centre Report for Salamanca

Country Name	Spain	Country Number	924
Centre Name	Salamanca	Centre Number	12
Principal Investigator Childre	Dr Francisco J Pellegrini	Age Group	6
Principal Investigator Adults		Date Report Completed	Jun-19
National Co-ordinator	Professor L. Garcia-Marcos		
Local ethical approval granted: Date	Jan-16		
Name of Local Ethics Committee:	Clinical Research Ethics Committee of the Salamanca Area		

Method of Consent: 1 Passive Consent

Other Consent Method:

Date of start of Phase I data collection	Date of finish of Phase I data collection		
Start Month	Start Year	Finish Month	Finish Year
January	2017	November	2018
1.1 Sampling Category	1 Geographic area only		
1.2 Sampling Frame	Public and private schools and institutes in the province of Salamanca		
1.3 Detailed Map Sent	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No		
1.4 Were any schools excluded from the sampling frame?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No		
1.5 Reason why schools were excluded	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No		
1.6 Were any schools rejected after they were selected?	The parents did not answer the questionnaires.\nThe directors or managers did not want to participate\n		
1.7 Reason why schools were rejected	275		
1.8 Number of Students in Rejected schools	95		
1.9 Number of schools in sampling frame	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No		
1.10 Were All schools in the sampling frame approached	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No		
1.11 Were the schools selected using a random sampling method	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No		
1.12 Was there stratification by school type before random sampling	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No		
1.13 Other Sampling Method	The number of students of 6-7 years of the province of Salamanca is in the limit of the 3000 participants. All the schools in the province of Salamanca were included, and their principals agreed to participate, and they had at least 20 students at the ages studied.		
2.1 Selection Method	1 Grade/level/year		
2.2 Other Selection Method	<input checked="" type="radio"/> All <input type="radio"/> Some		
2.3 All children selected from the grade/level/year or age group			
2.4 if "Some Children" describe how these children were selected			
2.5 Num grades/levels/years or years of age were selected	2		
2.6 If "Other" how many grades/levels/years or years selected:			
2.7 Height and weight of this age group of children measured	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No		
3.1 Was at least 10% of the data double entered or scanned	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No		
3.2 If No, describe the data entry method you used			

3.3 If No, Can the data be checked for errors	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
3.3A Method for checking for data entry errors	
4.1 Were Demographic Changes made after completion	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
4.2 Reason for Demographic changes	Demographic changes were changed when there were obvious errors and once checked with the center.
4.3 Were any changes made to the data from the questionnaires	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
4.4 If yes, were these changes due to data entry error	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
4.5 If no, Data Change Reason	
4.6 Percent of observations with Data Changes	
4.7 Can the data be returned to it's original form?:	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
4.8 Copy of the data without the changes submitted	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
4.9 Copy kept of the data without the changes	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5.1 Number of schools that participated in your centre	51
5.2 Total number of children selected to participate in these schools	3242
5.3 Children older and younger than the selected age group included	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5.3A Has the data from these children been submitted	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5.3B If No, is this data available on request	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5.4 Number of schools refused to participate after selected	22
5.5 Total number of students of this age group that participated	2388
5.6 Total number of students of this age group that did not participate	854
5.7 Difficulties obtaining required participation rate	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5.7A Description of Difficulties	The parents did not answer the questionnaires.\The directors or managers did not want to participate\
5.8 Adults Included	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
5.9 Number of Participating Adults	0
6.1 English Language Questionnaire Used	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
6.2 Translation of English language questionnaire Used	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.3 Number of Languages used in centre	1
6.4 List of Languages Used:	Spanish
6.5 Translation(s) developed in centre	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
6.5A Translations obtained from (Centre)	Murcia
6.5B Translations obtained from (Collaborator) Name	Professor L. Garcia-Marcos
6.5B Translations obtained from (Collaborator) email	Professor L. Garcia-Marcos lgmarcos@um.es\n
6.6 Translator familiar with asthma and allergy terminology	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.7 Community approached to help with difficult words and concepts	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.8 Other centres in the country or region involved in translation	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.9 List Other Centres Involved	
6.10 Translated questionnaires translated back to English	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
6.10A Back Translator Name	
6.10A Back Translator email	
6.11 Translated questionnaires pilot tested	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.12 Copy of the translation sent to the Global Centre	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.13 Proportion of questionnaires that were used in each language:	100% Spanish
8.1 additional questions for either age group used	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
comment	