

Escuela de Doctorado “Studii Salmantini”

FACULTAD DE MEDICINA



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA EN LOS ADOLESCENTES
DE 13-14 AÑOS DE LA PROVINCIA DE SALAMANCA.**

Centro participante en el estudio internacional

Global Asthma Network, Fase I

TESIS DOCTORAL

Ana Marín Cassinello

2022

Programa de Doctorado en Biociencias:

Biología y Clínica del Cáncer y Medicina Traslacional



TESIS DOCTORAL

**EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA EN LOS ADOLESCENTES
DE 13-14 AÑOS DE LA PROVINCIA DE SALAMANCA.**

Centro participante en el estudio internacional

Global Asthma Network, Fase I

Ana Marín Cassinello

Director: Prof. Dr. Francisco Javier Pellegrini Belinchón

Tutor: Prof. Dr. Miguel Barrueco Ferrero

2022

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

CERTIFICA:

Que Doña Ana Marín Cassinello, Médica Especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado **“Epidemiología del asma en los adolescentes de 13-14 años de la provincia de Salamanca. Centro participante en el estudio internacional *Global Asthma Network, Fase I*”**. Dicho trabajo reúne a su juicio las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarios para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y pueda optar al título de “Doctora por la Universidad de Salamanca”.

Salamanca, a 24 de octubre de 2022.



Fdo.: Dr. Francisco Javier Pellegrini Belinchón
Director de la tesis

A mi familia:

la que está y

la que se marchó antes de tiempo

“Lo esencial es invisible a los ojos”

Antoine de Saint-Exupéry

El Principito

Agradecimientos

A mis padres, por vuestro tiempo dedicado, los valores inculcados, la desinteresada entrega a los demás y a vuestras hijas en particular. He llegado hasta aquí gracias a vosotros. Mamá, gracias por darme alas para volar y enseñarme a no perder la sonrisa jamás.

A mi hermana, Elena, por “abrirme camino” y hacerme el mejor de los regalos: ser tía de Julia y Alberto.

A mi compañero de viaje, Gera, por tu amor sincero, apoyo incondicional y resiliencia. Por regar día a día nuestro “huerto” y enseñarme tanto.

A mis amigos, por estar siempre “ahí”, me hacéis sentir dichosa y auténtica.

Al doctor y profesor Javier Pellegrini Belinchón, por despertar en mí el interés por el asma desde residente en tus docentes talleres. Por brindarme la oportunidad de formar parte del GAN Salamanca y ser tu doctoranda. Por tu generosidad, dedicación, sabios consejos y cercanía a pesar de la distancia.

Al doctor y profesor Miguel Barrueco Ferrero, tutor de esta tesis, por tu acogida en el Hospital Universitario de Salamanca, tu admirable vitalidad y el entusiasmo compartido en la lucha contra el tabaquismo en nuestros pacientes.

Al doctor y profesor Luis García Marcos, por su excelente coordinación del GAN España y apoyo en la interpretación de los datos del centro salmantino.

Al doctor y profesor Félix Lorente Toledano, por su participación e interés en la Fase I del GAN Salamanca y el legado que nos ha dejado a los pediatras.

A la doctora y profesora María Vega Hernández, por las “tardes estadísticas”.

A mis mentores, por haber ido modelando esta “tablilla rasa” con vuestra sabiduría y consejos en lo académico, profesional y personal, desde la infancia.

A mis pequeños pacientes y sus familias, por hacer que disfrute tanto de mi trabajo diario.

A todos vosotros, por ayudar a convertirme en esta adulta y pediatra sin dejar de ser niña. Esta tesis también es vuestra. Eternamente agradecida.

Glosario de abreviaturas y acrónimos

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

CCyL: Comunidad de Castilla y León

CEIC: Centro Ético de Investigación Clínica

DALYs: *Disability Adjusted Life Years*

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESTUDES: Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España

FENO: fracción exhalada del óxido nítrico

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC: capacidad vital forzada

GAN: *Global Asthma Network*

GBD: *Global Burden Disease*

GCI: glucocorticoides inhalados

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma

GINA: *The Global Initiative for Asthma*

HRB: hiperreactividad bronquial

IC95%: intervalo de confianza del 95%

IgE: inmunoglobulina E

IMC: índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

ISAAC: *International Study of Asthma And Allergies in Childhood*

IUTLD: *International Union against Tuberculosis and Lung Diseases*

LMICs: países con ingresos bajos y medios

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

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio*

SABA: agonistas beta-2 de acción corta

T2: inflamación tipo Th2

USAL: Universidad de Salamanca

YLD: *Years of Life lived with Disability*

zIMC: desviación estándar del índice de masa corporal

Índice de contenidos

I. Introducción	1
1. Marco teórico.....	2
1.1. Definición de asma.....	2
1.2. Fisiopatología del asma.....	3
1.3. Diagnóstico del asma.....	6
1.4. Fenotipos y endotipos del asma.....	8
1.5. Clasificación de la gravedad clínica y control del asma.....	12
2. Antecedentes y estado actual del tema.....	15
2.1. Estudios de prevalencia en población pediátrica.....	15
2.1.1. <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>	18
2.1.2. <i>Global Asthma Network</i>	24
2.2. Impacto del asma pediátrico.....	26
3. Adolescencia.....	29
3.1. Definición y clasificación de la adolescencia.....	29
3.2. Situación epidemiológica de la adolescencia.....	30
3.3. La enfermedad crónica en la adolescencia.....	32
4. Provincia de Salamanca.....	33
4.1. Localización geográfica.....	33
4.2. Orografía e hidrografía.....	33
4.3. Clima, vegetación, pólenes y alergia.....	34
4.4. Demografía.....	35
4.5. Economía y contaminación.....	36
II. Justificación y Objetivos	37
III. Material y Métodos	39
1. Planteamiento metodológico común del GAN.....	40
2. Implementación del estudio en Salamanca.....	43
2.1. Ética y conducta.....	43
2.2. Selección de la muestra y participación.....	43
2.3. Período de estudio y trabajo de campo.....	44
2.4. Cuestionarios.....	44
2.5. Variables.....	45
2.5.1. Variables principales.....	46
2.5.2. Nuevas variables creadas.....	46

2.6. Presentación y procesamiento de datos.....	48
3. Análisis de datos	48
3.1. Análisis descriptivo.....	48
3.2. Análisis de la concordancia	49
3.3. Análisis de regresión logística	50
3.4. Análisis de regresión logística múltiple	51
IV. Resultados.....	52
1. Descripción de la muestra	53
1.1. Características sociodemográficas y antropométricas	53
2. Prevalencia de síntomas y diagnóstico de asma	54
2.1. Resultados del cuestionario escrito.....	54
2.1.1. Prevalencia de sibilancias alguna vez y recientes.....	54
2.1.2. Prevalencia de síntomas de asma grave	54
2.1.3. Prevalencia de otros síntomas relacionados con el asma	55
2.1.4. Prevalencia de diagnóstico de asma y plan de acción escrito de cuidado del asma	55
2.1.5. Prevalencia de asistencia sanitaria y absentismo escolar	55
2.2. Resultados del video-cuestionario	57
2.3. Concordancia del cuestionario escrito y video-cuestionario	59
V. Discusión	61
1. Prevalencia de asma, según el cuestionario escrito	62
1.1. Prevalencia de sibilancias recientes.....	62
1.2. Prevalencia de asma grave.....	65
1.3. Prevalencia de asma diagnosticada por un médico	69
2. Concordancia de la prevalencia de asma entre ambos cuestionarios e influencia del sexo	74
3. Fortalezas y debilidades del estudio.....	75
VI. Conclusiones.....	77
VII. Bibliografía	79
VIII. Anexos.....	91

Índice de tablas

Tabla 1. Prevalencia de síntomas, gravedad y diagnóstico de asma del total de la muestra y según sexo	56
Tabla 2. Prevalencia de asistencia sanitaria y absentismo escolar por problemas respiratorios en los últimos 12 meses	57
Tabla 3. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma según el video-cuestionario de la muestra y según sexo	58
Tabla 4. Concordancia entre preguntas equivalentes sobre síntomas relacionados con el asma de ambos cuestionarios, según sexo.....	60

Índice de figuras

Figura 1. Fisiopatogenia del asma y sus diferentes endotipos	3
Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de asma en niños	7
Figura 3. Diagnóstico sindrómico de asma.....	8
Figura 4. Fenotipos clásicos de sibilancias en la infancia	9
Figura 5. Representación de fenotipos de asma y su asociación con la edad de diagnóstico	11
Figura 6. Endotipos de inflamación en el asma	12
Figura 7. Tratamiento escalonado del asma en la edad pediátrica en función del grado de control	13
Figura 8. Control del asma	14
Figura 9. Representación de los diferentes criterios diagnósticos de "asma actual" según diferentes definiciones en cohortes de nacimiento	16
Figura 10. Mapa mundial de centros participantes en estudio ISAAC-III.....	20
Figura 11. Evolución de la prevalencia de asma (sibilancias recientes) en España en niños y adolescentes entre 1994 y 2002 según el estudio ISAAC, Fases I-III	21
Figura 12. Mapa mundial de la prevalencia de "sibilancias recientes" en el grupo de 13-14 años según ISAAC-III.....	22
Figura 13. Mapa mundial con la evolución temporal de la prevalencia de "sibilancias recientes" en el grupo de 13-14 años según ISAAC Fases I y III ..	23
Figura 14. Mapa mundial de centros participantes en el GAN-Fase I	25
Figura 15. Distribución de la carga mundial de asma y enfermedades respiratorias crónicas	27
Figura 16. Evolución del impacto pediátrico en los países con ingresos altos.	28

Figura 17. Evolución de la prevalencia y edad de inicio de consumo de tabaco en los adolescentes en España, según la Encuesta Estudes 1994-2021	30
Figura 18. Principales causas de enfermedad por AVAD en los adolescentes	31
Figura 19. Orografía de la provincia de Salamanca y sus comarcas naturales	33
Figura 20. Gráficos de sectores según sexo y edad de los adolescentes de la muestra	53
Figura 21. Comparativa de las prevalencias de síntomas relacionados con el asma de ambos cuestionarios.....	59
Figura 22. Mapa de prevalencia de síntomas de asma grave en los niños de 13-14 años según los datos globales de ISAAC-III	67
Figura 23. Comparativa de la prevalencia de síntomas y diagnóstico de asma en los adolescentes de 13-14 años en el estudio ISAAC-III vs GAN-I.	73

I. Introducción



1. Marco teórico

1.1. Definición de asma

En la actualidad y según las guías más importantes de manejo del asma, como la guía española (GEMA), el asma se define como “un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes” (1). En este sentido, el asma es utilizado como un término “paraguas” que abarca varias patologías que resultan en inflamación crónica de las vías respiratorias, causada por diferentes mecanismos (endotipos) con una expresión clínica variable (fenotipos) en el tiempo e intensidad (2).

La guía de *Estrategia Global para el Asma* (GINA, de sus siglas en inglés) opta por una definición del asma basada en las consecuencias funcionales de dicha inflamación y coincide con la de GEMA: “el asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por la inflamación crónica de las vías aéreas. Este proceso se asocia a la presencia de hiperrespuesta bronquial, que produce episodios recurrentes de síntomas respiratorios inespecíficos como tos, disnea, opresión torácica y sibilancias, en particular durante la noche o la madrugada que varían en el tiempo e intensidad, junto a una limitación variable del flujo espiratorio, a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento” (3).

El asma tiene un gran espectro clínico, desde formas leves e incluso asintomáticas hasta formas graves y amenazantes para la vida. Además, los síntomas cardinales del asma no son patognomónicos y a pesar de ser una enfermedad crónica, su diagnóstico no implica que los síntomas sean permanentes en el tiempo. De hecho, muchos niños asmáticos pueden mejorar de manera espontánea y sus síntomas remitir con el crecimiento, pero resulta difícil predecir su evolución en cada caso (4). Todo ello dificulta la definición exacta de asma, de ahí que las definiciones más recientes sean descriptivas (5) atendiendo a su fisiopatología y se trate de un diagnóstico sindrómico en el que se identifica al paciente con ciertas manifestaciones clínicas cuyas causas no están bien definidas (4).

1.2. Fisiopatología del asma

El asma es un síndrome multifactorial, de predisposición genética, en cuya fisiopatología interviene una red de procesos inflamatorios parcialmente interrelacionados (**Figura 1**), que da como resultado la inflamación de las vías aéreas, causada por diferentes mecanismos (endotipos) tanto inmunológicos, mayoritariamente inmunoglobulina E (IgE) mediados, como no inmunológicos, como el desarrollo pulmonar inadecuado, con una expresión clínica variable (fenotipos). Se caracteriza por una respuesta bronquial exagerada a estímulos exógenos y endógenos que condiciona la aparición de los síntomas cardinales del asma (tos, sibilancias, opresión torácica, disnea).

Sea cual fuere la predisposición y mecanismo implicado, existen 3 procesos fisiopatológicos que conllevan a una obstrucción y estrechamiento de la vía aérea (VA), variable en el tiempo, con la consiguiente resistencia al flujo aéreo y producción de los síntomas cardinales que son: la inflamación; la hiperreactividad bronquial (HRB) y en caso de cronificarse en el tiempo el remodelado de la VA (2,6).

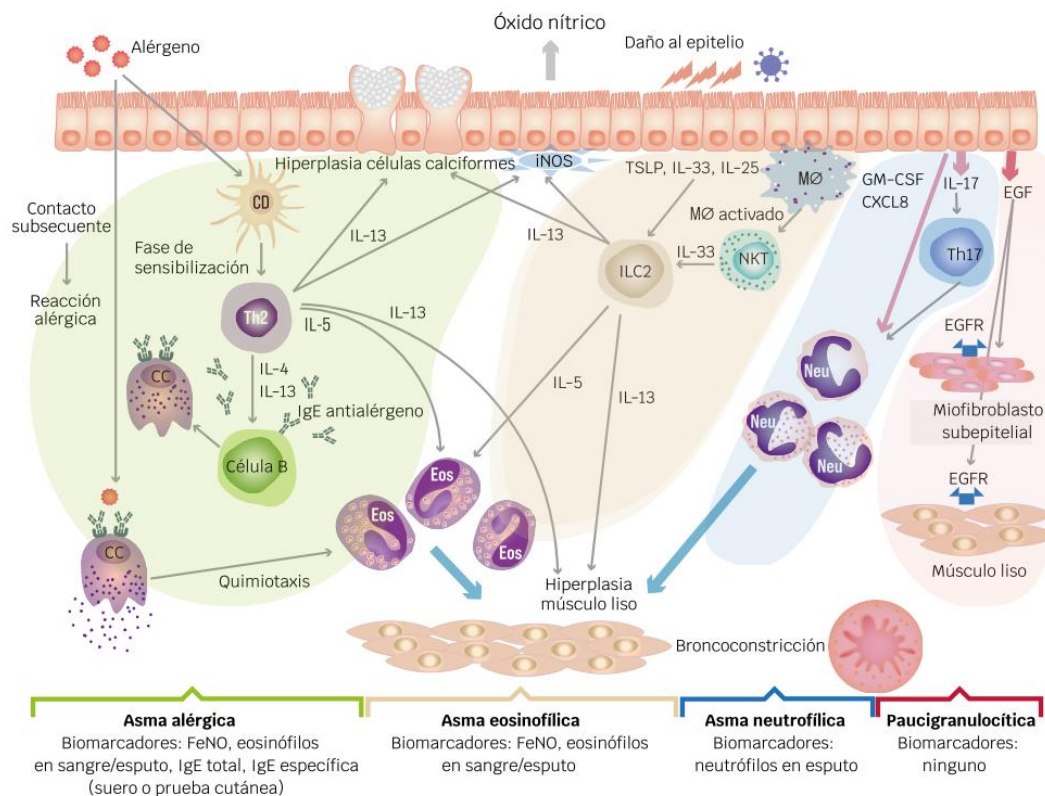


Figura 1. Fisiopatología del asma y sus diferentes endotipos (2).

1.2.1. *Inflamación de la vía aérea*

La inflamación presente en el asma afecta a toda la vía respiratoria incluida la mucosa nasal y persiste, aunque el paciente asmático se encuentre asintomático.

En la inflamación producida en el asma participan distintas células, especialmente los linfocitos, mastocitos y eosinófilos. En algunos casos, sobre todo en los niños pequeños con sibilancias inducidas por infecciones virales, los neutrófilos parecen desempeñar un papel importante. Los mecanismos implicados en la inflamación asmática pueden ser inmunológicos, mediados o no por IgE, y no inmunológicos (6).

Al menos en niños mayores, con frecuencia el asma es alérgica y está mediada por mecanismos inmunológicos IgE dependientes. En este caso, los linfocitos Th2 son inicialmente activados por el alérgeno, que ha sido presentado por células presentadoras de antígenos. La activación de los linfocitos Th2 induce la formación de interleucinas (como las IL-4, IL-5 y IL-13) de moléculas de adhesión y la síntesis de IgE específica por parte de los linfocitos B. La IgE se une a los receptores de las células diana (mastocitos, basófilos y eosinófilos) quedando el individuo sensibilizado. De esta forma, una nueva exposición al alérgeno interactúa con la IgE específica presente en la membrana de las células diana provocando la liberación de los mediadores de la inflamación (histamina, prostaglandinas, leucotrienos, etc.), responsables de la inflamación y sintomatología (6).

Existe además un mecanismo no inmunológico que mantiene y aumenta la respuesta inflamatoria mediante la formación de citocinas por parte de células epiteliales, endoteliales y fibroblastos de la vía respiratoria y de la liberación de neuropéptidos cuando las fibras nerviosas son estimuladas por irritantes inespecíficos (1).

1.2.2. *Hiperreactividad bronquial*

La HRB se caracteriza por una respuesta de broncoconstricción exagerada (capacidad de estrecharse la VA de forma fácil y excesiva) frente a gran variedad

de estímulos inespecíficos “provocadores” que pueden ser físicos, químicos o ambientales. Si bien, la HRB no es específica del asma, los asmáticos la presentan ante estímulos que a otras personas sin asma serían inocuos. Aunque el mecanismo exacto que subyace es incierto, la contracción excesiva del músculo liso bronquial es fundamental y parece que también están implicados un engrosamiento de la pared de la VA, una sensibilidad aumentada de determinadas vías neuronales o un estrechamiento de la VA, entre otras (1,6).

La HRB es una característica definitoria del asma y puede estudiarse de manera objetiva con pruebas funcionales de provocación bronquial. Está vinculada con la inflamación y la reparación de las vías respiratorias y es reversible parcial o totalmente con el tratamiento. El grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de inflamación, a diferencia de la inflamación *per se* en la que no se ha establecido correspondencia de forma consistente con la gravedad del asma. Por otro lado, el tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI) reduce la HRB y mejora el control del asma, pero no la elimina totalmente (1).

1.2.3. Remodelado de la vía aérea

Los pacientes con asma pueden presentar un fenómeno denominado remodelado de las vías respiratorias que puede ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica inherente al asma, o por el contrario, pueden aparecer de manera independiente del proceso inflamatorio.

En él se producen cambios estructurales de la vía aérea: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, que se asocia a una progresiva pérdida de la función pulmonar. Algunos de estos procesos sí se relacionan con la gravedad de la enfermedad e incluso pueden conducir en ocasiones a una obstrucción fija e irreversible de la VA (1,2).

1.3. Diagnóstico del asma

El diagnóstico de asma en el niño es eminentemente clínico. Debe sospecharse ante la presencia de síntomas guía: tos, disnea/dificultad respiratoria, opresión torácica o sibilancias. De ellos, las sibilancias son las más características. Estos síntomas cardinales son habitualmente variables en tiempo e intensidad, de predominio nocturno o de madrugada y provocados por diversos desencadenantes. La anamnesis debe incluir además el inicio de los síntomas y la presencia de historia personal o familiar de atopia (rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma familiar), que aumentan la probabilidad de diagnóstico de asma (1,6). Los resultados del examen clínico, incluida la auscultación del tórax, pueden ser completamente normales.

Según la GINA, existen cinco puntos clave que se deben considerar para el diagnóstico de asma, independientemente del estadio de gravedad de la enfermedad asmática (3):

- El carácter inflamatorio crónico.
- La hiperrespuesta bronquial asociada.
- La limitación al flujo aéreo.
- La sintomatología.
- La atopia como factor predisponente más evidente.

Puesto que los síntomas/signos no son específicos de asma, surge la necesidad de utilizar alguna prueba objetiva que confirme el diagnóstico. GINA enfatiza la importancia de medir la variabilidad en el flujo de aire, preferiblemente con pruebas de función pulmonar como la espirometría con pruebas de reversibilidad (6). La evidencia para el diagnóstico de asma debe confirmarse antes de comenzar el tratamiento controlador, si es posible, para evitar un tratamiento inapropiado o pasar por alto otros diagnósticos importantes y porque el diagnóstico suele ser más difícil más adelante (3).

Por encima de los 5-6 años, el diagnóstico funcional del asma es similar al del adulto. La utilidad diagnóstica de las pruebas de función pulmonar en el niño es menor que en el adulto, ya que en la mayoría de los niños con asma incluso las formas más graves sus valores pueden ser normales. En el niño, a diferencia del adulto, el FEV1/FVC (donde FEV1 es el volumen espiratorio forzado en el primer

segundo y FVC la capacidad vital forzada) se relaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV1 y la obstrucción se define por un FEV1/FVC <85-90% (1).

Sin embargo, por debajo de los 3 años, el diagnóstico de asma ha de ser probabilístico, probabilidad que se verá aumentada si presenta atopía. Así, la GEMA recomienda que: “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 (1).

La GEMA propone este algoritmo diagnóstico del asma en el niño (**Figura 2**).

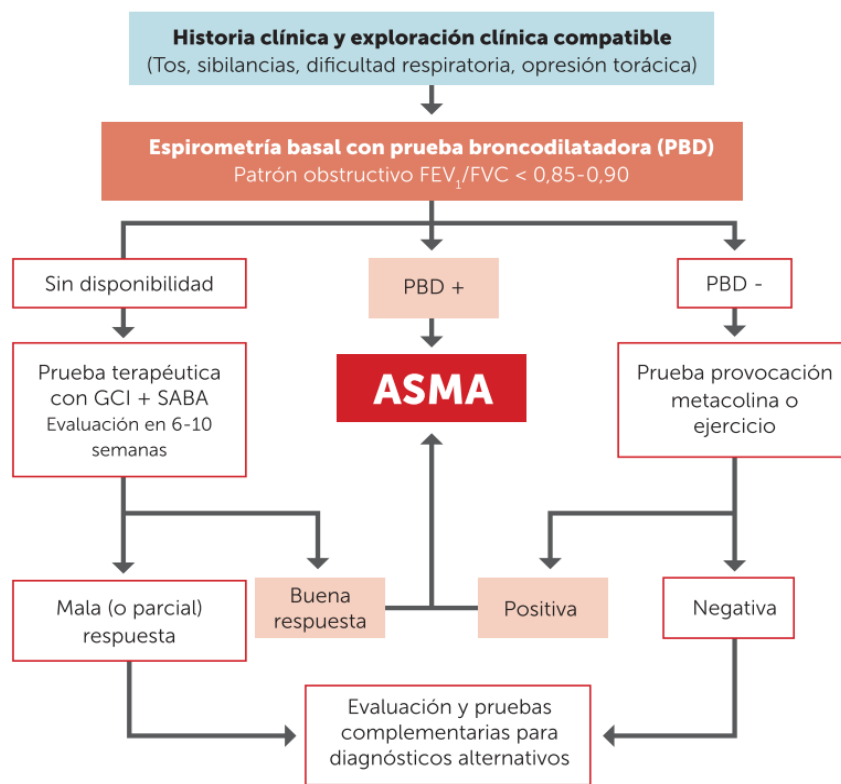


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de asma en niños (1). PBD: prueba broncodilatadora, GCI: glucocorticoides inhalados, SABA: agonista beta-2 de acción corta.

Dado que el acceso a estas pruebas es deficiente en los países con ingresos bajos y medios (LMICs, por sus siglas en inglés), la capacidad de diagnóstico puede verse gravemente restringida y el asma frecuentemente infradiagnosticada siendo a menudo más grave cuando finalmente se identifica (3). Por ello, GINA sugiere un enfoque sindrómico para alcanzar el diagnóstico en estos países cuando no sea posible la realización de pruebas.

1.4. Fenotipos y endotipos del asma

Los fenotipos son aquellas características clínicas observables de un individuo, resultantes de la interacción de su carga genética y sus condicionantes ambientales, que no tienen relación directa con el proceso y que incluyen la fisiología, los desencadenantes y los parámetros inflamatorios. Los endotipos serían distintos subtipos de asma, definidos en base a un mecanismo funcional o fisiopatológico único. La clasificación por fenotipos y endotipos desde pacientes con asma leve a moderada, puede ayudar a identificar a individuos con mayor riesgo de tener una evolución clínica potencialmente más agresiva y que sean candidatos a recibir un tratamiento concreto (2). Existe un consenso creciente de que el asma es un síndrome, que comprende varias enfermedades que se caracterizan por distintos mecanismos (**Figura 3**). A pesar de las diferencias clínicas entre los pacientes, para la mayoría de los que reciben un diagnóstico de “asma”, el tratamiento inicial estándar es el mismo, comenzando generalmente por GCI y agonistas beta-2 de acción corta (SABA). Si estos no controlan los síntomas, se modifica el tratamiento con un enfoque escalonado definido por las guías. Por tanto, este enfoque está obligando a tratar de la misma manera empírica a los pacientes con distintos subtipos de asma, lo que implica fracasos en el tratamiento y, en algunos casos, una relación riesgo-beneficio inaceptable (7).



Figura 3. Diagnóstico sindrómico de asma. *Fenotipos, endotipos de asma y respuesta al tratamiento (7).*

1.4.1. Fenotipos de las sibilancias

Las sibilancias son uno de los síntomas más comunes en los lactantes y niños pequeños. Distinguir los distintos subtipos de sibilancias y conocer sus mecanismos fisiopatológicos es clave para poder desarrollar investigaciones que permitan identificar aquellos niños cuyas sibilancias vayan a ser persistentes y evitar el sobreatamiento de aquellos con sibilancias transitorias (8).

La mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren que existen distintos fenotipos de asma con condiciones heterogéneas y que siguen una vía final común, que se caracteriza por obstrucción bronquial recurrente con producción de sibilancias.

Varios grupos de investigadores han iniciado cohortes de seguimiento para determinar la historia natural de los niños con sibilancias a través de los años (9,10) y desde el estudio clásico de Martínez con la cohorte de Tucson (11), se han aceptado como válidos varios fenotipos fundamentales de sibilancias durante la infancia: sibilancias transitorias, sibilancias persistentes no atópicas y sibilancias atópicas (**Figura 4**). Sin embargo, estos fenotipos epidemiológicos no son excluyentes entre sí y su evolución puede modificarse por múltiples factores (12).

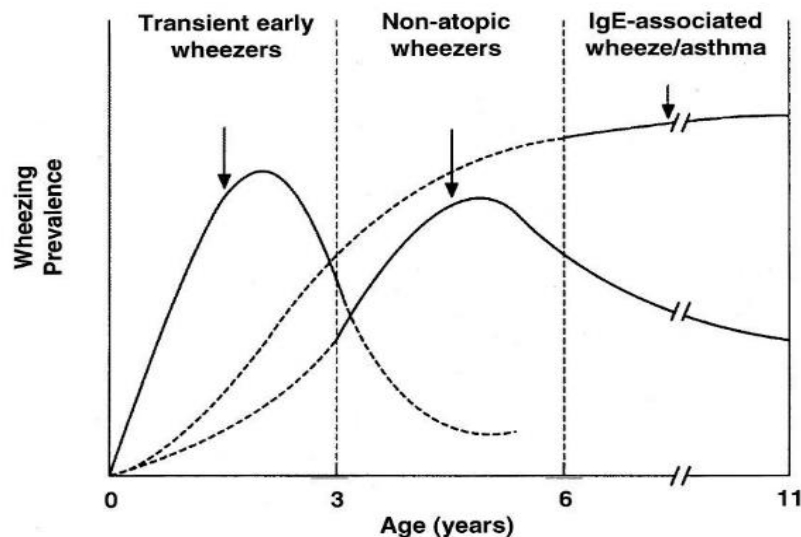


Figura 4. Fenotipos clásicos de sibilancias en la infancia (12). Las líneas discontinuas sugieren que la evolución de las sibilancias puede modificarse por múltiples factores.

1.4.2. Fenotipos del asma

Las sibilancias en el niño mayor, a partir de los 6 años, parece que presentan unas características más similares al resto de la vida adulta. A continuación, se revisan los fenotipos de asma descritos en relación a su etiología (2,13):

- **Asma alérgica:** la forma más frecuente y fácilmente reconocible. Suele iniciarse en la en la infancia. Se asocia a historia personal o familiar de atopia como la presencia de dermatitis atópica (DA), rinitis alérgica (RA), alergia a alimentos (AA) o a fármacos. Los pacientes suelen presentar niveles elevados de IgE, así como signos de inflamación de la VA como eosinofilia en el esputo inducido y presentar buena respuesta a los GCI.
- **Asma no alérgica:** aquella que no se asocia con atopia. Suelen ser pacientes sin historia clara de alergia y la enfermedad, con frecuencia, se desarrolla en el contexto de una infección respiratoria. Los niños con asma no alérgica tienen mayor tasa de resolución hacia la adolescencia que los niños con asma alérgica. Los pacientes presentan niveles séricos de IgE total normales y generalmente no se puede demostrar la existencia de IgE específica frente a un determinado alérgeno. El esputo suele mostrar una menor carga inflamatoria (paucigranulocítica) o neutrofilia. No suele existir buena respuesta al tratamiento con GCI.
- **Asma de inicio tardío o en la adultez:** considerada cuando el diagnóstico de asma se realiza a partir de los 12 años de vida y antes de los 65 años. Existe un predominio del sexo femenino y característicamente suele ser un asma no alérgica, más grave y con mayor afectación de la función pulmonar. No suele responder bien a los GCI. Además, se han descrito distintos subtipos dentro de este fenotipo:
 - **Asma con obesidad:** en pacientes obesos.
 - **Asma con limitación persistente del flujo aéreo:** típica de pacientes con asma de larga evolución en los que su función pulmonar tiende a revelar una limitación fija o poco reversible del flujo aéreo. Se atribuye al fenómeno del remodelado de la VA como posible factor implicado en su patogénesis.

En la siguiente **Figura 5** se representan los distintos fenotipos de asma propuestos y su asociación con la edad de diagnóstico.

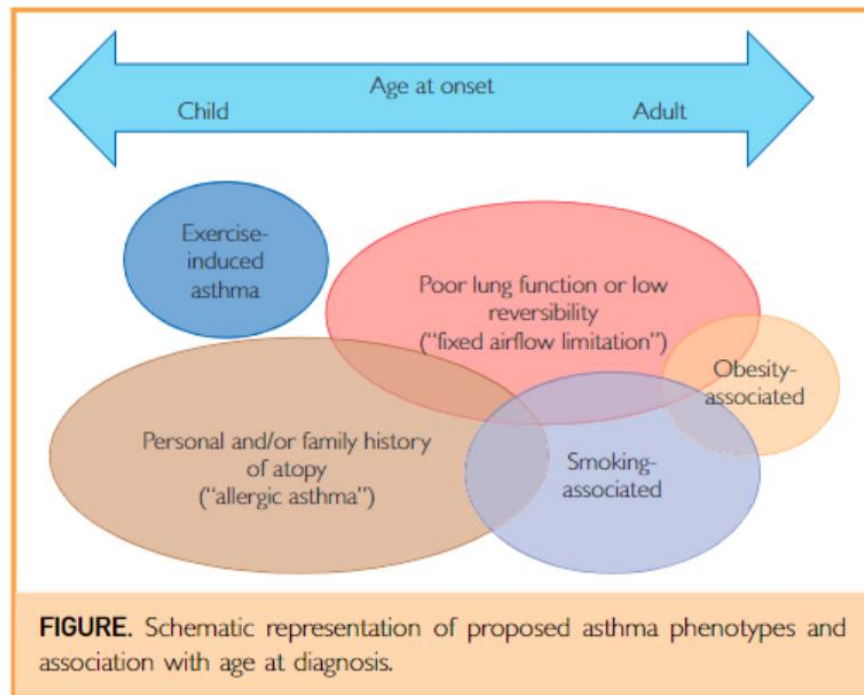


Figura 5. Representación de fenotipos de asma y su asociación con la edad de diagnóstico (14).

1.4.3. Endotipos del asma

La introducción de fármacos biológicos ha incentivado considerablemente el fenotipado del asma en aras de conseguir una medicina personalizada (15). De ahí que en los últimos años se haya intentado agrupar a los pacientes asmáticos, tanto adultos como niños, en endotipos, definidos como subtipos de asma, en base a un mecanismo molecular único que permita beneficiarse de un tratamiento específico. Éstos se refieren a diferentes procesos fisiopatológicos, caracterizados por distintos biomarcadores y distinta respuesta al tratamiento.

La utilización de biomarcadores es fundamental a la hora de definir los endotipos, si bien, en la actualidad, no se dispone de biomarcadores específicos para cada endotipo, de ahí que el endotipado siga siendo "un trabajo en progreso" y tarde en traducirse a la práctica clínica (7). Atendiendo a estos biomarcadores, el asma se clasifica en dos tipos: tipo Th2 (T2) o no tipo Th2 (no-T2), (no T2) como puede verse representada en la **Figura 6**. En los niños, los biomarcadores disponibles aún son limitados y destacan: los eosinófilos en sangre y esputo, la IgE total

sérica, la periostina y la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO), todos ellos típicos del asma T2 (16). Aún no existen biomarcadores de inflamación no-T2 para su uso en la clínica cotidiana. El asma T2, a diferencia de la no-T2, presenta capacidad de respuesta a los GCI (2,15).

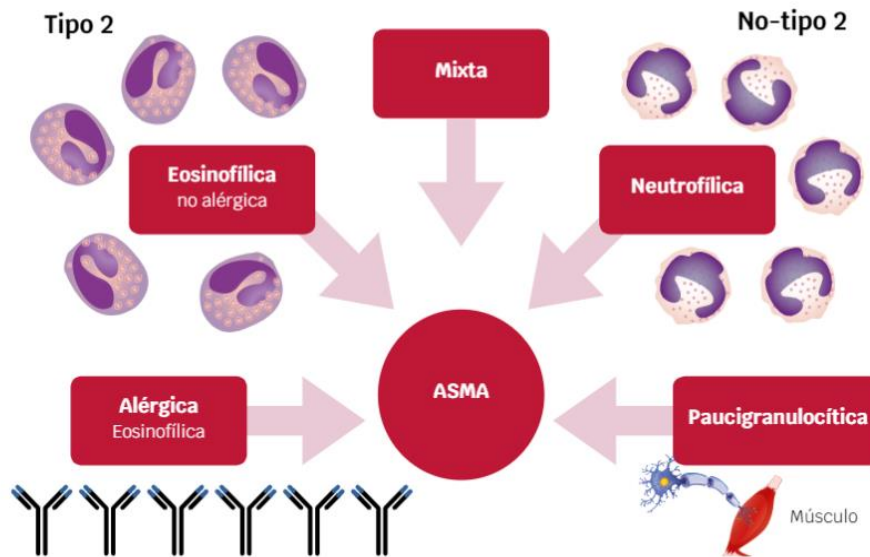


Figura 6. Endotipos de inflamación en el asma. *Inflamación tipo 2: alérgica y no alérgica (ambas presentan eosinofilia). Inflamación no-tipo 2: paucigranulocítica (con pocas células inflamatorias activadas) y neutrófilica (2).*

1.5. Clasificación de la gravedad clínica y control del asma

Para tipificar bien el asma, GEMA recomienda especificar la gravedad, grado de control y factores de riesgo desencadenantes (1).

1.5.1. Gravedad clínica

La gravedad clínica difiere según el momento en que se realice: al inicio, en el momento del diagnóstico o posteriormente, una vez conseguido el control. En el primer caso, depende de la frecuencia e intensidad de los síntomas (número de crisis y situación entre ellas, fundamentalmente la tolerancia al ejercicio y los síntomas nocturnos), la necesidad de broncodilatadores de rescate y los valores de la exploración funcional respiratoria.

En cualquier caso, GEMA, en sus últimas actualizaciones (1), recomienda establecer la gravedad del asma, una vez iniciado el tratamiento, en función de la medicación necesaria (escalón terapéutico) para mantener al paciente bien controlado (**Figura 7**), y establece 3 niveles de gravedad del asma infantil:

- **Asma leve:** suelen ser niños con necesidad de SABA entre 2 o más veces/mes, sin síntomas intercrisis y con función pulmonar normal. Deben iniciar escalón terapéutico 2. El escalón 1 es el SABA a demanda.
- **Asma moderada:** niños con más de 6-8 episodios de asma al año, síntomas en los períodos intercrisis, despertares de asma una vez/semana y/o afectación de la función pulmonar. Deberán ajustar el tratamiento escalón 3 o 4.
- **Asma grave:** niños con síntomas persistentes, necesidad de ciclos cortos de glucocorticoides orales, sibilancias al mínimo esfuerzo y afectación de la función pulmonar. Se debe iniciar el tratamiento en el escalón 5 y si no se logra el control, subir al escalón 6.

No obstante, esta clasificación es dinámica, pues el asma infantil se caracteriza por ser muy variable en el tiempo, incluso a lo largo del año, de manera que es fundamental la evaluación periódica para subir o bajar los escalones terapéuticos.

	Tratamiento escalonado	Tratamiento de mantenimiento		
		≥ 4 años	< 4 años	
	1	Sin medicación de control		
Evaluación de la adhesión y de la técnica inhalatoria	2	GCI dosis bajas o ARLT	GCI dosis bajas o ARLT	M E D I C A C I Ó N D E R E S C A T E
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT	
Control ambiental	4		GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT	
		Control en el Hospital		
Evaluar comorbilidades	5	GCI dosis altas + LABA Si no control añadir: ARLT, tiotropio, teofilina	GCI a dosis altas + ARLT Si no control considerar añadir: LABA**, macrólidos, tiotropio**, GC oral	
		6	GCI dosis altas + LABA + omalizumab*, mepolizumab*, dupilumab*, alternativa: GC oral	

Figura 7. Tratamiento escalonado del asma en la edad pediátrica en función del grado de control (1).

1.5.2. Control del asma

El control del asma viene definido por el grado en que sus manifestaciones se han reducido o eliminado con el tratamiento aplicado (1). Incluye 2 componentes (Figura 8):

- **Control actual de los síntomas:** se evalúa por la presencia y frecuencia de los síntomas, tanto diurnos como nocturnos, la necesidad de medicación de rescate y la existencia de alguna limitación para la vida diaria. Las diferentes guías establecen generalmente en dos o a lo sumo 3 grados de control: bien, mal o parcialmente controlada. Para facilitar la evaluación del control se utilizan cuestionarios específicos validados en castellano (17,18).
- **Riesgo futuro:** entendidas como las consecuencias futuras de ese control. Para ello evalúa la presencia de factores de riesgo de padecer exacerbaciones, así como desarrollar limitación fija del flujo aéreo (falta de adhesión al tratamiento con GCI, prematuridad, FEV1 bajo, exposición ambiental al humo del tabaco, asma grave, ingresos previos) y de padecer los efectos secundarios propios del tratamiento.

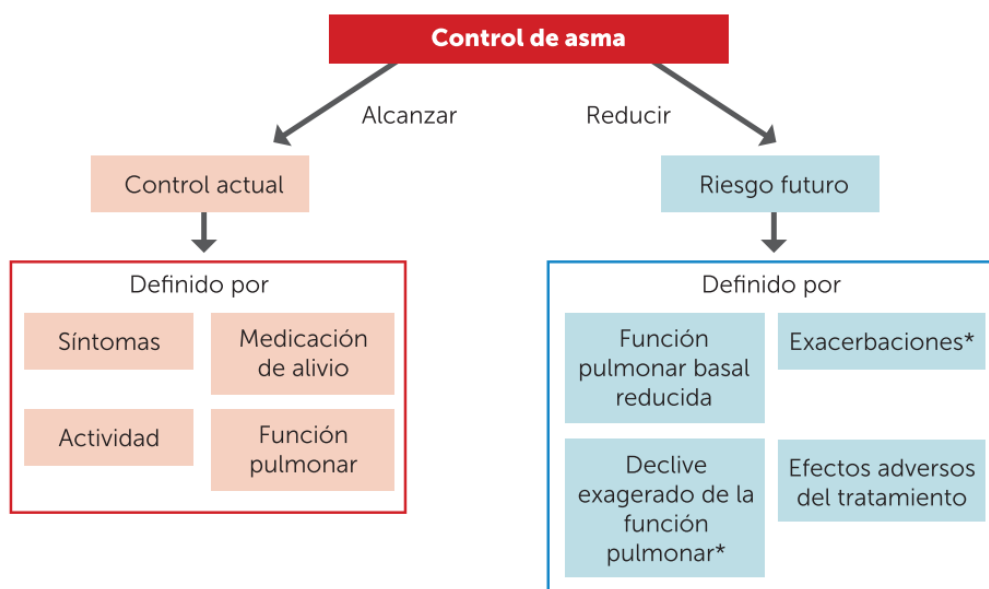


Figura 8. Control del asma. Dominios y factores de riesgo a tener en cuenta a la hora de determinar el grado de control en el asma (1). * Valorar factores de riesgo

2. Antecedentes y estado actual del tema

2.1. Estudios de prevalencia en población pediátrica

Para determinar la prevalencia de asma en el mundo y en España, se han desarrollado diferentes estudios epidemiológicos, de los cuales unos la han estudiado de manera indirecta, a través del análisis de síntomas y gravedad del asma mediante el uso de cuestionarios estandarizados, y otros de manera directa a través de la confirmación médica del asma y de la demostración de la reversibilidad de la obstrucción de la VA.

La Epidemiología es la rama de la Medicina que estudia la frecuencia, la distribución y los determinantes de estados y sucesos relacionados con la salud y enfermedad (19). Los estudios epidemiológicos descriptivos persiguen determinar la frecuencia y la distribución de las enfermedades en las poblaciones, con relación a las variables de persona, lugar y tiempo. Además, los resultados de estos estudios pueden contribuir a generar hipótesis sobre causalidad entre asociaciones entre determinados factores de exposición y estados de salud o enfermedad, que serán comprobadas posteriormente en estudios analíticos.

Hay dos aspectos fundamentales de los que va a depender la calidad de un estudio epidemiológico. Estos están relacionados con tener una definición clara, en primer lugar, de la población de referencia sobre la que se van a extrapolar los resultados del estudio (estudios de base poblacional vs hospitalaria) y, en segundo lugar de “caso”, con una adecuada selección de variables o indicadores que permitan definir un proceso y de las escalas de medida que se van a utilizar.

Realizar estudios epidemiológicos en asma en población pediátrica tiene una doble dificultad. Por un lado, la heterogeneidad clínica y diagnóstica del asma dificulta la definición de la enfermedad, de manera que, según las variables seleccionadas como definitorias de asma, determinarán que la prevalencia de asma varíe de unos estudios a otros. En este sentido, una reciente revisión sistemática analiza las definiciones de caso de asma en 67 cohortes de nacimiento de distintos continentes del mundo y representan la variabilidad de los criterios diagnósticos de asma en la **Figura 9**, siendo los criterios más

comunes las variables: "asma alguna vez", "síntomas de asma en los últimos 12 meses" y "medicamentos para el asma en los últimos 12 meses" (20). Los estudios de cohortes de nacimiento son el tipo de diseño más apropiado para determinar los casos incidentes de una enfermedad, así como la relación causal entre los posibles factores de riesgo durante el periodo prenatal o posnatal y el estado de salud del recién nacido hasta la infancia y potencialmente la edad adulta, pues permiten describir la historia natural de la enfermedad y establecen la secuencia temporal entre la exposición a un determinado factor de riesgo y la aparición de una determinada enfermedad (21).

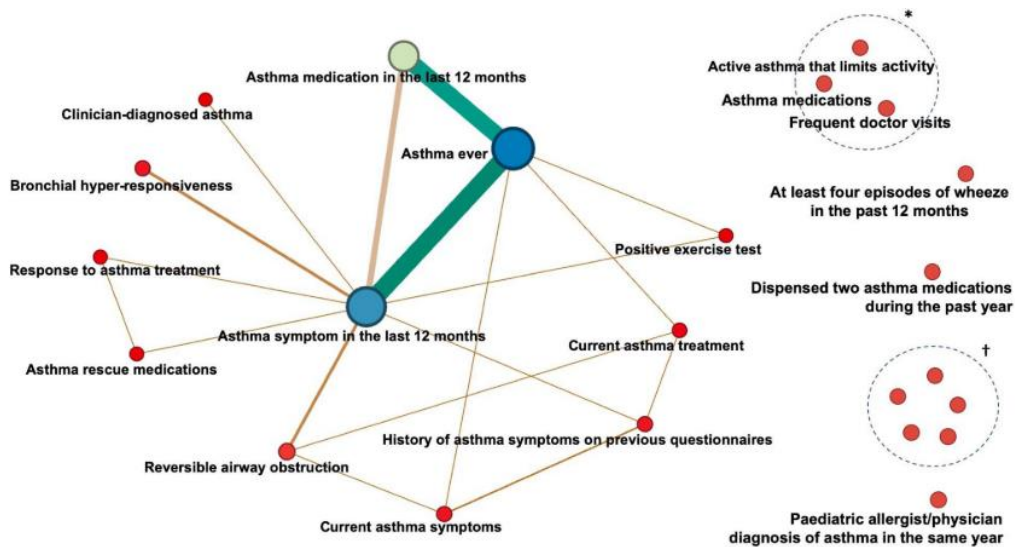


Figura 9. Representación de los diferentes criterios diagnósticos de "asma actual" según diferentes definiciones en cohortes de nacimiento (20). Los criterios de caso de "asma actual" (círculos) están conectados con conexiones por pares (líneas). El tamaño relativo de los círculos y las líneas muestra la frecuencia con la que se emparejó cada criterio con otros. La parte central del gráfico contiene los tres criterios más comunes: "asma alguna vez", "síntomas de asma en los últimos 12 meses" y "medicamentos para el asma en los últimos 12 meses".

Por otro lado, la sintomatología del asma en la edad pediátrica se caracteriza por ser interpretada por los cuidadores principales, ya que los niños pueden no identificar de manera correcta ni fiable los síntomas. En la franja concreta de la adolescencia, se añade la falta de percepción de síntomas de enfermedad. Además, el diagnóstico confirmatorio de asma mediante las pruebas de función pulmonar con frecuencia se realiza en las edades más avanzadas, cuando el niño se muestra más colaborador, además de ser estas más accesibles (6).

Así pues, el estudio de la prevalencia de asma ha puesto de manifiesto la necesidad de establecer herramientas diagnósticas válidas y fiables, aplicables a diferentes poblaciones a lo largo del mundo. En este sentido, los cuestionarios

han sido la principal herramienta utilizada para la clasificación de los casos de asma infantil, diseñándose para ello estudios de diseño transversal (*cross-sectional studies* en inglés), como el empleado en el presente trabajo. La principal ventaja de este tipo de estudio es que permiten determinar la prevalencia de la enfermedad y de sus factores de riesgo de una forma fácil, rápida y económica e incluso estudiar varias enfermedades y factores de riesgo de forma simultánea. Sin embargo, tienen la desventaja de que al medir al mismo tiempo la enfermedad y el factor de riesgo, impide conocer la secuencia temporal y, por tanto, determinar si la exposición precedió a la enfermedad o viceversa. Tampoco permiten diferenciar entre factores de riesgo y pronóstico (19).

Finalmente, existe la posibilidad de determinar la prevalencia de asma en estudios de ámbito hospitalario y difieren de los de base poblacional esencialmente en dos aspectos: en el proceso de selección de la población de estudio y en la recogida de datos, basada especialmente en la historia clínica (22) en la que figuran diagnósticos médicos realizados por distintos especialistas de la Medicina (pediatras, neumólogos, alergólogos) con datos de pruebas de función pulmonar. Éstos suelen constituir una muestra poco representativa de la población asmática pediátrica al recoger sobre todo los pacientes más graves del espectro. Por otro lado, otros estudios combinan la utilización de encuestas de síntomas de asma con la realización de pruebas de función pulmonar. Esta heterogeneidad ha dado lugar a la variabilidad de las cifras de prevalencia de asma, lo que dificulta su comparabilidad (23).

El asma es la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y adolescencia en muchas partes del mundo, incluida España. Se ha demostrado, con un amplio consenso, una tendencia al alza de la prevalencia del asma, así como de las enfermedades alérgicas, en los últimos 20-30 años. Entre las causas que pueden explicar esta circunstancia, se han propuesto, por un lado, un mejor diagnóstico de esta y por otro, los factores ambientales (24).

A continuación, se describen los dos estudios más importantes de prevalencia de asma de base poblacional realizados en la infancia y adolescencia, a nivel internacional y nacional, con una metodología común y cuestionario validado y estandarizado.

2.1.1. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*

El Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia, conocido como ISAAC, de sus siglas en inglés, ha sido el mayor estudio epidemiológico realizado en población pediátrica hasta la fecha. Su proyecto de investigación fue diseñado en 1991 con el objetivo de estudiar la prevalencia y los factores de riesgo asociados al asma y las enfermedades alérgicas en dos grupos de edad, 6-7 y 13-14 años, con una metodología común, que permitiera hacer comparables los resultados en distintas áreas geográficas, incluso con un idioma diferente (25). Así mismo, plantear estrategias que mejorasen el manejo y redujeran el impacto de éstas.

Para ello, se utilizaron dos cuestionarios, a cumplimentar por los padres en el caso de los escolares, o por los propios niños en el grupo de adolescentes. El primero, escrito, era de obligado cumplimiento, basado en el cuestionario para asma de la *International Union against Tuberculosis and Lung Diseases* (IUTLD), sobre síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica (RCA) y DA. Fue validado, estandarizado y correctamente traducido a su idioma local y retrotraducidos al inglés (idioma original de los cuestionarios diseñados por los miembros del Comité Directivo del ISAAC, representando 12 países y 10 idiomas). El segundo, dirigido por video fue diseñado para el grupo de 13-14 años y era de uso adicional. En este se mostraban distintas escenas con síntomas de asma (26). La notificación de síntomas de asma según el video-cuestionario fue validado con una alta sensibilidad (0.87) y especificidad (0.75) al compararlo con el *gold standard*, diagnóstico clínico de asma realizado por un médico (27). El video-cuestionario demostró ser un método válido y confiable para determinar la prevalencia del asma y, al proporcionar datos relativamente libres de sesgos debido al idioma, la cultura, la alfabetización o las técnicas de entrevista, puede ser particularmente útil al comparar la prevalencia y la gravedad del asma en diferentes poblaciones (28).

El proyecto ISAAC se desarrolló durante más de diez años en 3 fases de estudio a nivel mundial, todas ya concluidas, que se resumen a continuación.

- La **Fase I** (1992-1998) estudió la prevalencia y gravedad de los síntomas de asma, DA y RCA a través de los cuestionarios estandarizados mencionados. España fue el país que más niños reclutó en ambos grupos de edad (25). Se concluyó asimismo que la alta prevalencia de asma y patologías alérgicas así como la gran variabilidad encontrada en diferentes zonas debía deberse al menos en parte a factores ambientales (29).
- La **Fase II** (1999-2002) tuvo como principal objetivo identificar los posibles factores de riesgo asociados al asma y a las enfermedades alérgicas que permitieran explicar las diferencias de prevalencia observadas la Fase I, particularmente relacionados con la sensibilización atópica, estilo de vida y medioambiente. Para ello, a diferencia de las otras fases, incluyó además revisiones médicas y la realización de pruebas diagnósticas adicionales para el estudio de la sensibilización alérgica (pruebas cutáneas y determinación de la IgE total) y de la hiperreactividad bronquial. Se llevó a cabo en niños de 8-12 años y se empleó un cuestionario para padres similar al del grupo de 6-7 años de la Fase I, pero al que se añadieron preguntas sobre factores de riesgo (30,31).
- La **Fase III** (2002-2003) fue una repetición de la Fase I en la que se estudió la tendencia de la prevalencia de síntomas de asma, rinitis y DA en los últimos 10 años. Fue en esta fase en la que se crea la variable de “sibilancias graves” de la fusión de tres preguntas sobre síntomas de asma en los últimos 12 meses del cuestionario escrito y permitió correlacionar la prevalencia de asma grave con los datos de ingresos y mortalidad por asma en distintos países del mundo (32).

Su acogida fue muy elevada a nivel mundial. Así, la Fase III involucró a 233 centros de 97 países para el grupo de adolescentes y 144 centros de 61 países para niños. Para todos los centros era obligatorio aportar los datos del grupo 13-14 años y opcional para el grupo de los niños. Puede verse en el mapa (**Figura 10**) la participación mundial de todos los centros (33).

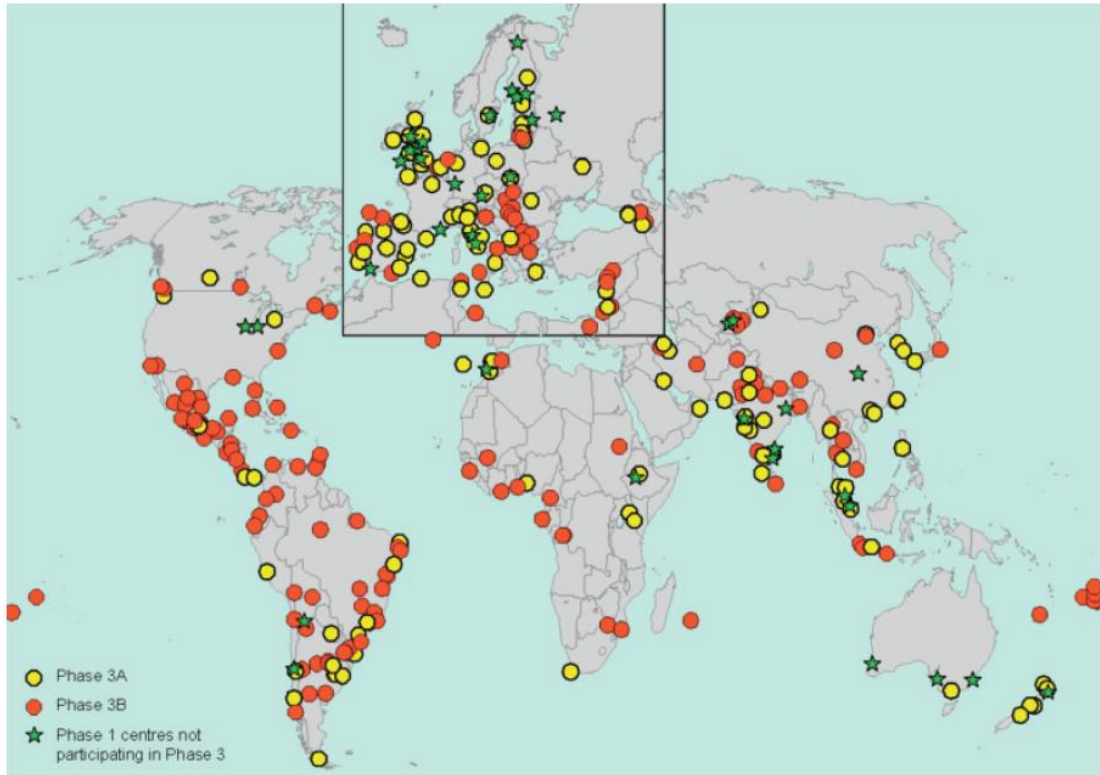
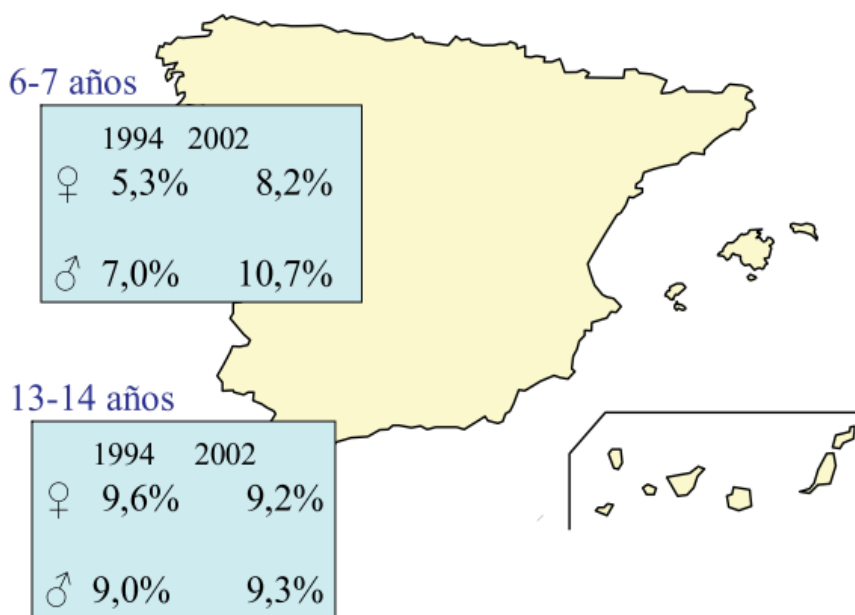


Figura 10. Mapa mundial de centros participantes en estudio ISAAC-III. Los centros que participaron en la Fase III se representan con la siguiente leyenda. Círculos amarillos: 116 centros participaron en Fase III A (completaron la Fase I al finalizar 1997 y participaron en la Fase III); círculos rojos: 168 centros participaron en Fase III B (no habían participado en Fase I pero lo hicieron en la Fase III); estrellas verdes: aquellos centros que participaron en la Fase I pero no en la III (33).

En España la participación fue muy importante. En la Fase I se adhirieron 9 centros: Almería, Barcelona, Bilbao, Bahía de Cádiz, Cartagena, Castellón, Pamplona, Valencia y Valladolid (34). La participación aumentó en la Fase III con un total de 11 centros, de los cuales, Barcelona, Bilbao, Cartagena, Castellón, Pamplona, Valencia y Valladolid continuaron con el estudio, mientras que, A Coruña, Asturias, Madrid, y San Sebastián se incorporaron nuevos. En esta última fase España incluyó más de 31 000 adolescentes y más de 28 000 niños. Así pues, atendiendo a las características geofísicas de las distintas áreas geográficas, los centros se agruparon en 3 amplias zonas: la costa norte y noroeste atlántica; la costa mediterránea y por último el interior peninsular, lo que permitió analizar posibles diferencias entre ellas (35).

2.1.1.1. Prevalencia de asma en España y su evolución temporal

La prevalencia del asma infantil en España es relativamente alta, ya que aproximadamente un 9% de los niños de 13-14 años reconocen haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses (sibilancias recientes); y el 10% de padres de niños de 6-7 años informan que sus hijos han padecido sibilancias en el mismo período. Esta prevalencia ha permanecido constante en los adolescentes entre 1994 y 2002, mientras que ha aumentado ostensiblemente (de 7% a 10%) en los escolares de 6-7 años (36), como se representa en la **Figura 11**.



García Marcos L, et al. Allergy 2004; 59:1301 - 7 (27)

Figura 11. Evolución de la prevalencia de asma (sibilancias recientes) en España en niños y adolescentes entre 1994 y 2002 según el estudio ISAAC, Fases I-III (36). Tomada de (37).

En cuanto a las sibilancias graves, la prevalencia es mucho menos frecuente en ambas edades (en torno al 2%) aunque también ha aumentado en el grupo de 6-7 años, mientras que en el de 13-14 años ha permanecido constante (34,36). En estas edades parece existir una mayor prevalencia y gravedad del asma en las zonas costeras con respecto a la meseta (35).

2.1.1.2. Prevalencia de asma en el mundo y su evolución temporal

La prevalencia mundial de “sibilancias recientes” en 2002 para el grupo de 13-14 años fue del 14.1%, según los datos globales publicados de la Fase III del estudio ISAAC en base al cuestionario escrito, con importantes variaciones observadas (**Figura 12**): desde prevalencias muy bajas (<5%) en China, hasta muy altas (>20%), sobre todo en países de habla inglesa como Nueva Zelanda. En el grupo de 6-7 años, la prevalencia global de sibilancias recientes en 2001 fue menor, del 11.5% (38).

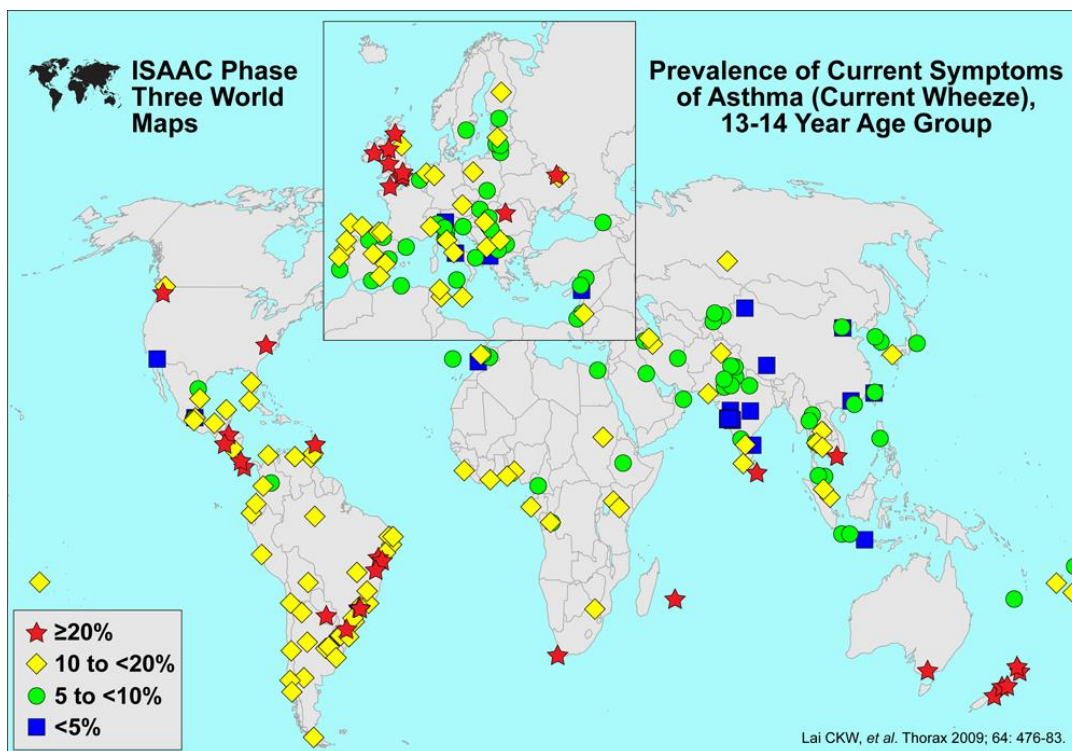


Figura 12. Mapa mundial de la prevalencia de "sibilancias recientes" en el grupo de 13-14 años según ISAAC-III. *Extraída del enlace* ¹.

Se han documentado variaciones tanto en la prevalencia como en la gravedad del asma en diferentes regiones y países del mundo desde el primer informe global del ISAAC (38–40). A nivel mundial, el estudio ISAAC arrojó la conclusión de que entre la primera y tercera, realizadas al menos con 5 años de diferencia, los países con ingresos bajos y medios que previamente tenían prevalencias bajas experimentaron un aumento en la prevalencia de síntomas asmáticos,

¹ <http://globalasthmanetwork.org/surveillance/prevalence.php>

mientras que aquellos países que en Fase I tenían altas prevalencias, estas se habían estabilizado o incluso descendido levemente en algunos casos (41).

Se muestra en la **Figura 13** la tendencia de la prevalencia mundial de asma para el grupo de 13 y 14 años.

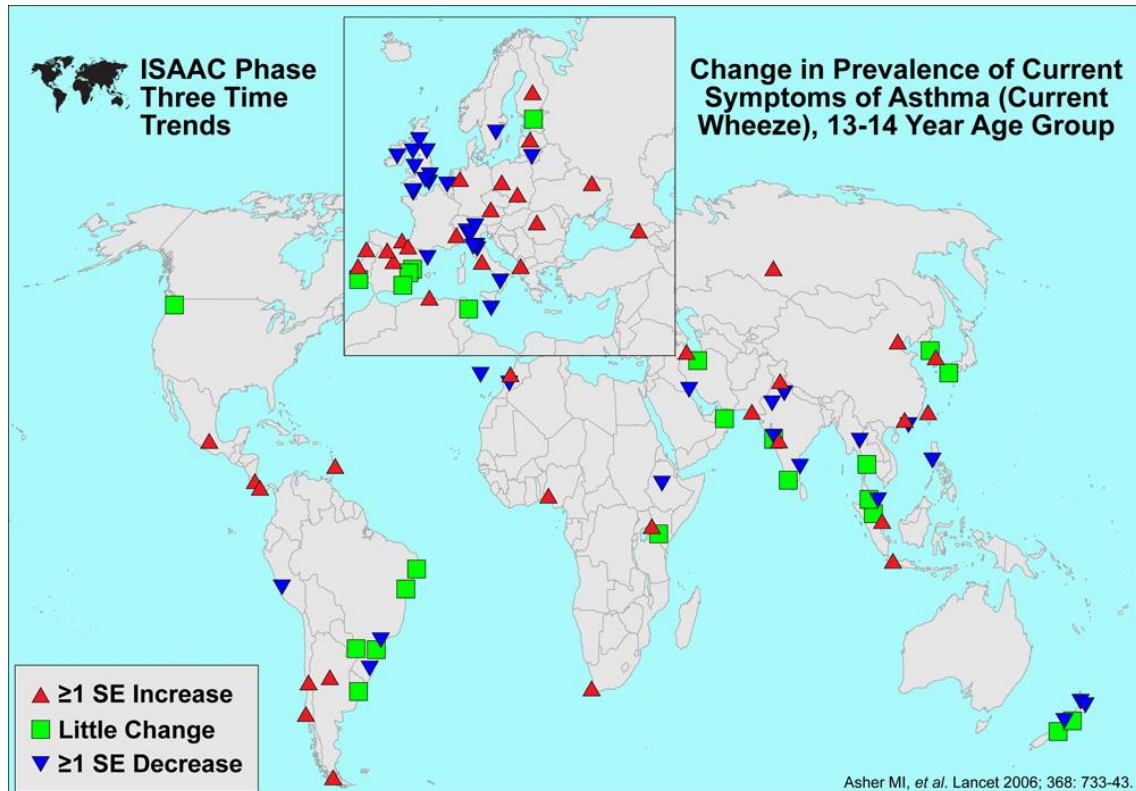


Figura 13. Mapa mundial con la evolución temporal de la prevalencia de "sibilancias recientes" en el grupo de 13-14 años según ISAAC Fases I y III. *Extraída del enlace* ².

Los análisis revelaron una tendencia significativa hacia una mayor prevalencia de sibilancias recientes en centros de países de mayores ingresos en ambos grupos de edad, pero esta tendencia se invirtió en la prevalencia de síntomas graves entre los que tuvieron sibilancias recientes, especialmente en el grupo de mayor edad en el que la prevalencia global asma grave fue del 6.9% en países con menores recursos (38). Las diferencias encontradas a lo largo del mundo en cuanto a la prevalencia de síntomas de asma, observadas incluso en grupos genéticamente similares, han sugerido que sean los factores ambientales los que subyazcan a estas variaciones (29,41).

² <http://globalasthmanetwork.org/surveillance/time.php>

2.1.2. *Global Asthma Network*

Con la intención de mejorar y extender el ISAAC, diez años después de la finalización de la Fase III, en el año 2012 se establece la “Red Global de Asma”, en inglés *Global Asthma Network* (GAN) como una iniciativa conjunta de miembros tanto del estudio ISAAC como de la IUTLD, tras la coproducción del primer informe mundial sobre el asma (“The Global Asthma Report”), lanzado en 2011 en el momento de la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas reunión sobre enfermedades no transmisibles. Este informe ya destacaba la necesidad de una vigilancia actualizada de la prevalencia, la gravedad, el diagnóstico y el tratamiento del asma ya que han sido muy pocos los estudios que han evaluado las tendencias de la prevalencia del asma y los factores de riesgo relacionados en la última década (42). La primera fase del GAN (Fase I) se desarrolló con las siguientes hipótesis (43):

- 1) La carga mundial del asma está cambiando en adultos y niños.
- 2) Hay una gran variación en el diagnóstico del asma.
- 3) En muchos lugares, el asma está infradiagnosticada y su manejo es subóptimo.
- 4) Existen factores de riesgo potencialmente modificables para el asma.

El objetivo principal del GAN-Fase I es mejorar en líneas generales el cuidado del asma a nivel mundial, disminuyendo la gravedad y mejorando el control de los síntomas. Sus objetivos específicos son (43):

- 1) Vigilar a nivel mundial la prevalencia, la gravedad, el manejo y los factores de riesgo del asma y las enfermedades alérgicas (RCA, DA) en los mismos grupos de edad que ISAAC y sus padres, siguiendo los métodos del ISAAC Fase III.
- 2) Examinar las tendencias temporales en la prevalencia, la gravedad, el manejo y los factores de riesgo de los centros que completaron la Fase III de ISAAC.
- 3) Evaluar la idoneidad del tratamiento del asma, especialmente el acceso a medicamentos esenciales para el asma de calidad garantizada, según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Aunque operará bajo el mismo principio de colaboración y aplicación sistemática de la metodología de ISAAC Fase III va a permitir recopilar más información con respecto a éste. Por un lado, amplía su alcance ya que una de sus opciones es incluir adultos (los padres de los grupos de niños y adolescentes). Por otro, añade nuevas preguntas al cuestionario del ISAAC-III con el objetivo de estudiar no sólo la prevalencia de síntomas sino de diagnóstico del asma y enfermedades alérgicas. Además, recoge información acerca de la asistencia hospitalaria como número de visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y tratamiento recibido para su manejo.

La Fase I se inició en enero de 2015 y ha finalizado recientemente, en mayo de 2020, cuando el conjunto de datos se congeló temporalmente para su primera ronda de análisis. Han completado esta primera fase 25 países del mundo para el grupo de 13-14 años que ha incluido 157 784 adolescentes, y 16 países en el caso del grupo de 6-7 años que ha incluido 107 777 niños (43). En la **Figura 14** puede verse representada la participación de los distintos centros en el GAN. En España han sido 6 los centros que han participado y completado esta primera fase: Bilbao, Cantabria, Cartagena, La Coruña, Pamplona y Salamanca (44).

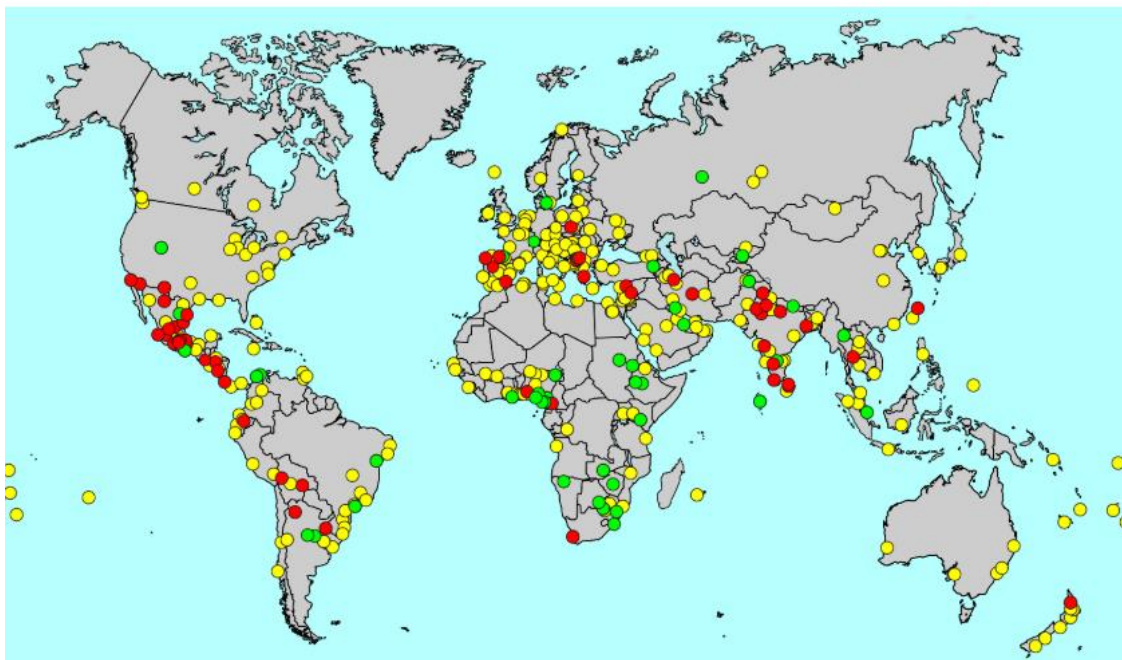


Figura 14. Mapa mundial de centros participantes en el GAN-Fase I. En rojo los que completaron la recogida de datos antes de mayo 2020, en verde los que se espera completen la recogida más tarde, y en amarillo centros que colaboran con el GAN pero no proporcionarán datos en la Fase I (43).

2.2. Impacto del asma pediátrico

El asma es la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y adolescencia en muchas partes del mundo, incluida España, disminuye la calidad de vida de los niños y sus familiares y produce elevados costes sociales y sanitarios (45).

Los indicadores que ayudan a conocer el impacto o carga de esta enfermedad en la población y en los servicios de salud, así como analizar su evolución a lo largo del tiempo son: la prevalencia, la morbilidad, la mortalidad y los costes de la enfermedad (46). Su análisis permite conocer mejor la magnitud del problema, adecuar los recursos a las necesidades asistenciales y ayudar a la puesta en marcha de todas las medidas destinadas a reducir su impacto.

En este sentido, se han realizado tres informes mundiales (*The Global Asthma Report*) en los que se analiza la carga mundial de la enfermedad asmática. El primero se lanzó en 2011, al finalizar el ISAAC, momento en el que se fundó la GAN; el segundo en 2014; y el tercero en 2018, estos dos últimos elaborados por la GAN. Sus estimaciones de la carga mundial del asma se basan en gran medida en las encuestas de la Fase III del estudio ISAAC (2002-2003) de los grupos de adolescentes (13-14 años) y niños (6-7 años) y las tendencias temporales de aquellos centros que también habían participado en la Fase I (1994-1995), además de la Encuesta Mundial de Salud de adultos (42). Se describe a continuación los datos más relevantes de la última edición (47).

2.2.1. *Global Asthma Report 2018*

El asma supone un serio problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que afecta a 339 millones de personas en todo el mundo. El asma causa una carga sustancial de enfermedad, que incluye tanto muerte prematura como reducción de la calidad de vida, en personas de todas las edades en todas partes del mundo.

Aunque las tasas de mortalidad por asma han disminuido en muchos países durante la última década, todavía se produce un elevado número de muertes a causa del asma, cifradas en alrededor de 1000 al día. Gran parte de estas muertes son prevenibles, pues muchas son debidas a un manejo inadecuado

que incluye el uso excesivo de medicación de rescate, en lugar de medicamentos preventivos, lo cual debe corregirse.

A nivel mundial, el asma ocupa el puesto 16 entre las principales causas de años vividos con discapacidad (YLD) y el 28 entre las principales causas de carga de enfermedad medida según los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs, por sus siglas en inglés).

En 2019, los LMICs contribuyeron con el 96% de las muertes relacionadas con el asma a nivel mundial y con el 84% de los DALYs, como puede verse representado en la **Figura 15** (48).

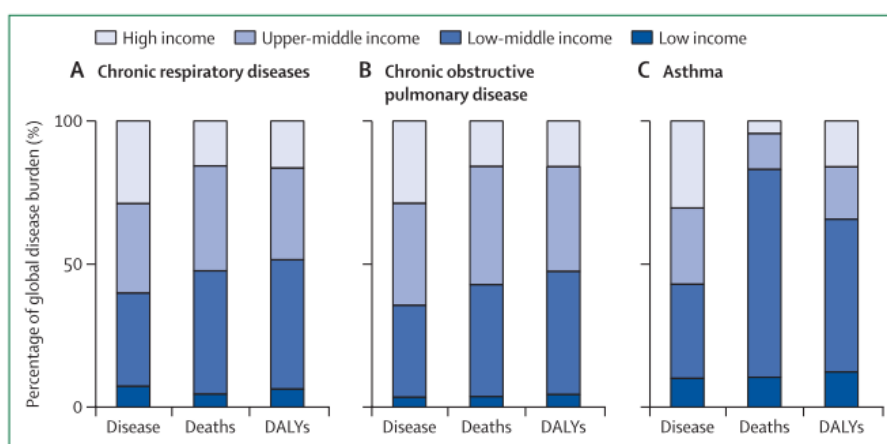


Figura 15. Distribución de la carga mundial de asma y enfermedades respiratorias crónicas. Se representa la carga de enfermedad (disease), muertes (deaths) y DALYs, por (A) enfermedades respiratorias crónicas, (B) enfermedad pulmonar obstructiva crónica y (C) asma, según el nivel de ingreso medio del país definido por el Banco Mundial, utilizando las estimaciones de la carga mundial de morbilidad de 2019. La leyenda estratifica los países en cuatro estratos según el nivel de ingresos (altos: azul grisáceo; medios-altos: azul claro; medios-bajos: azul; bajos: azul fuerte) (48).

El asma continúa siendo una fuente importante de carga económica global en términos de costos directos e indirectos. Los ingresos hospitalarios por asma son un indicador directo de la carga del asma más grave y de la eficacia de la atención. La tasa de ingreso se ha reducido considerablemente durante la última década en varios países con ingresos más altos. Sin embargo, su registro rutinario queda restringido casi por completo a los países con ingresos altos, lo que limita el valor de este indicador para la vigilancia de la carga global del asma.

En la **Figura 16** se representa de manera gráfica el impacto del asma pediátrico en los países de ingresos altos a lo largo de los años.

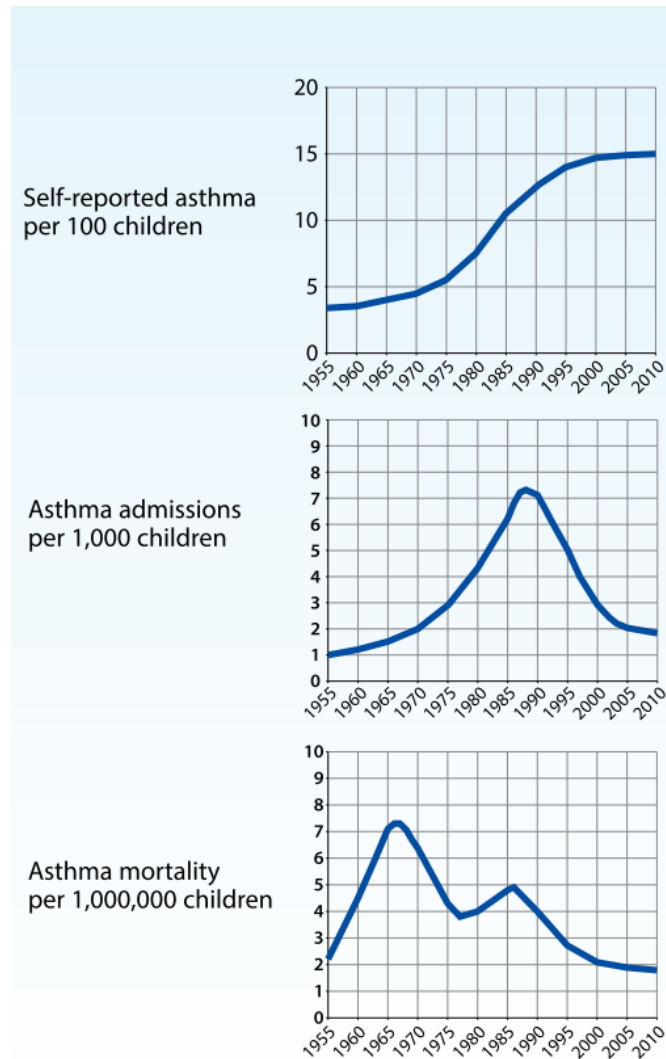


Figura 16. Evolución del impacto pediátrico en los países con ingresos altos. *Indicadores representados: arriba, prevalencia referida de asma; en medio, tasa de ingreso; abajo, tasa de mortalidad. Los países incluidos son: algunos países de Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Hong Kong y Singapur (47).*

Las estrategias para mejorar el acceso y la adherencia a las terapias basadas en la evidencia pueden ser efectivas para reducir la carga económica del asma tanto en los países desarrollados como en desarrollo. En este sentido, a partir de la década de los 90 se publican y difunden las primeras “Guías de Práctica Clínica” para la atención de las personas con asma y han supuesto una herramienta clave para reducir la repercusión de esta enfermedad en los servicios de salud (46). El documento de referencia mundial en el manejo del asma es la GINA. En nuestro país, es la guía GEMA. Ambas excelentes guías elaboradas con la mejor evidencia científica y que son actualizadas anualmente.

3. Adolescencia

3.1. Definición y clasificación de la adolescencia

La adolescencia es considerada una etapa clave en el desarrollo de la personalidad y en la consolidación de los hábitos de vida, donde los cambios que van surgiendo en la esfera bio-psico-social van a modificar el riesgo de adoptar estilos nocivos para la salud (49).

Según el Diccionario de la Real Academia Española, la adolescencia es el período de la vida humana que sigue a la niñez y precede a la juventud. Etimológicamente, procede del latín *adolescere*, del verbo *adolecer*, y en castellano tiene dos significados: tener cierta imperfección o defecto y, también, crecimiento y maduración (50).

El período de tiempo que abarca la adolescencia es impreciso y su duración se ha visto aumentada en los últimos años debido al comienzo más precoz de la pubertad y a la prolongación del período de formación escolar y profesional. No existe consenso de cuáles son las edades que comprende. Así, la OMS la sitúa entre los 10 y 19 años, mientras que la Asociación Americana de Pediatría considera que se alarga hasta los 21 (51). Dado que este período de la vida dura unos de 10 años, se ha dividido de manera orientativa en tres etapas que se solapan entre sí, con la idea de distinguir y comprender mejor sus características (50):

- **Adolescencia temprana:** hasta los 13-14 años. Se caracteriza fundamentalmente por los cambios puberales.
- **Adolescencia media:** de los 14-15 a los 17 años. Es la etapa más conflictiva: aumentan los conflictos familiares por la relevancia que adquiere el grupo, y la probabilidad del inicio de las conductas de riesgo.
- **Adolescencia tardía:** a partir de los 18 hasta los 21 años. Periodo en el que los valores paternos vuelven a ser aceptados y se empiezan a asumir las tareas y responsabilidades propias de la madurez.

Por tanto, la población de estudio del presente trabajo pertenece al final de la adolescencia temprana y comienzo de la adolescencia media.

3.2. Situación epidemiológica de la adolescencia

La adolescencia adquiere importancia social en los países industrializados a partir de la II Guerra Mundial y es la etapa de la vida más ligada a la evolución social. Desde el punto de vista de salud pública, constituye una etapa a la que hay que dedicar atención en todos los países, independientemente del nivel de ingresos y desarrollo (51). Los adolescentes y adultos jóvenes suponen un tercio de la población mundial. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), a fecha de enero de 2022, en España había 4 533 963 adolescentes entre 10 y 21 años. En los últimos 30 años, la carga mundial de morbilidad ha cambiado poco mientras que la prevalencia de muchos factores de riesgo para la salud de los adolescentes ha aumentado, como es el caso de la obesidad y el sedentarismo. Según la encuesta ESTUDES de 2021, realizada en España bianualmente a los estudiantes de 14 a 18 años de Enseñanzas Secundarias sobre el consumo de drogas (52), la tendencia temporal de consumo de sustancias como alcohol, tabaco y cannabis ha sido descendente con respecto al punto de corte previo de 2019. Aun así, los datos siguen siendo preocupantes. En cuanto a la prevalencia de consumo de tabaco (**Figura 17**), ésta fue la segunda sustancia psicoactiva más consumida entre los estudiantes de 14 a 18 años después del cannabis.

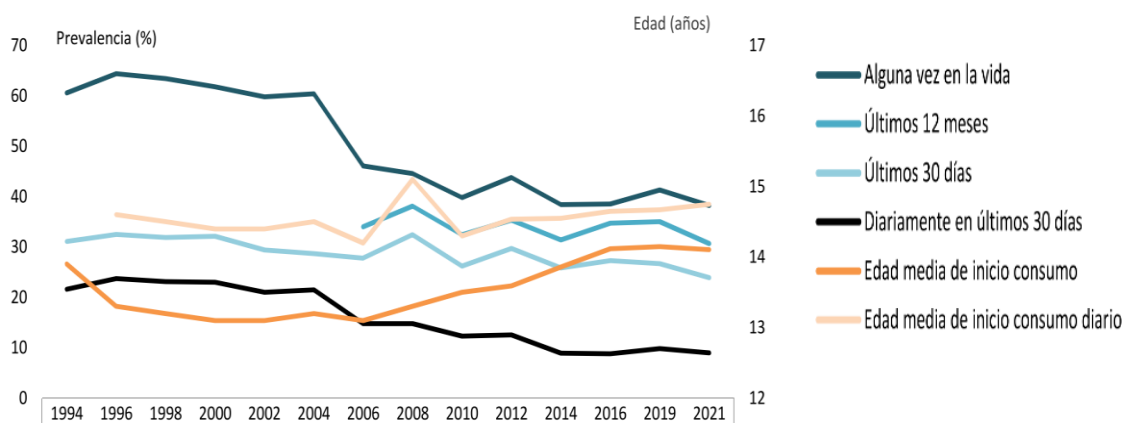


Figura 17. Evolución de la prevalencia y edad de inicio de consumo de tabaco en los adolescentes en España, según la Encuesta Estudes 1994-2021

En 2014, la OMS publica un informe sobre la salud de los adolescentes del mundo, en el que se indica la creciente importancia de los trastornos de salud mental en este colectivo, de manera que la depresión se convierte en la principal

causa de enfermedad y discapacidad entre los adolescentes de 10 y 19 años de ambos sexos (53). Además, apuntan que la mitad de los trastornos de salud mental en la edad adulta comienzan antes de los 14 años, pero en su mayoría, no son detectados ni tratados. En cuanto al asma, este informe la sitúa entre las 10 primeras causas de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD), como puede verse en la **Figura 18**.

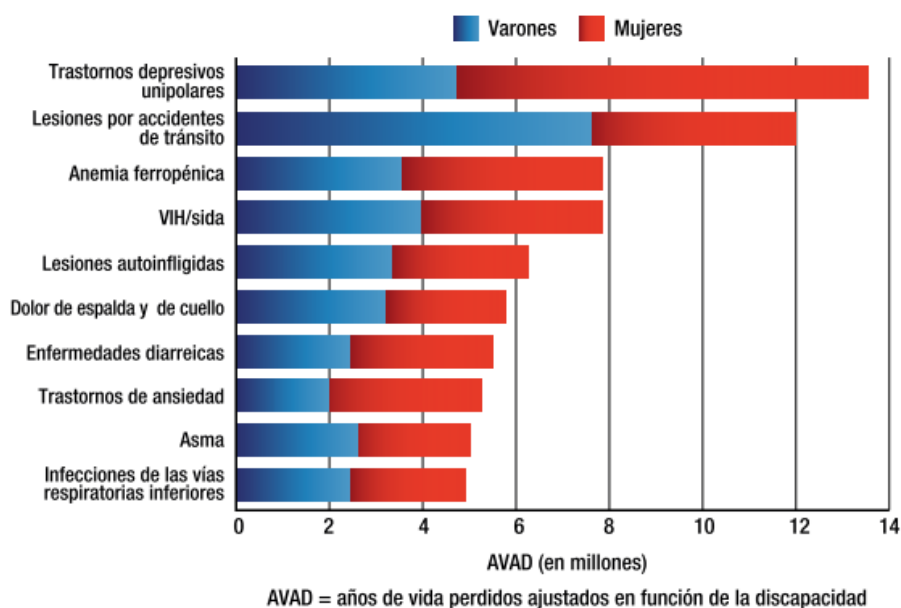


Figura 18. Principales causas de enfermedad por AVAD en los adolescentes (53).

Por otro lado, debido a los avances de la medicina, las enfermedades crónicas han visto una reducción de su mortalidad en la infancia y adolescencia a la vez que la esperanza de vida ha aumentado. Las principales causas de muerte en los adolescentes a nivel mundial son los accidentes de tráfico y las conductas autolesivas y son evitables en su mayoría.

Estos datos han puesto en evidencia la importancia de invertir en medidas preventivas en salud en los adolescentes, en todo el mundo. Sin embargo, la salud, la educación y los sistemas legales no han seguido el ritmo de las cambiantes necesidades de los adolescentes y las variaciones demográficas. Además, la inequidad de género sigue siendo determinante de la mala salud de los adolescentes en muchos países. Es necesario prevenir los factores de riesgo y fomentar los factores de protección y resiliencia de los adolescentes de nuestra sociedad.

3.3. La enfermedad crónica en la adolescencia

A diferencia del adulto que busca ayuda y acude al médico, en los adolescentes, es el profesional el que tiene que captar y atraer al joven. Resulta difícil, por tanto, realizar medicina preventiva e intervención precoz en este grupo de edad, porque acuden poco al médico. De ahí que el médico y su equipo sanitario deba realizar su intervención de manera oportunista ante cualquier tipo de consulta.

Si la enfermedad crónica genera una importante carga en cualquier momento de la vida, durante la adolescencia se añaden ciertas dificultades. Por un lado, es frecuente la no aceptación de la enfermedad y/o la falta de entendimiento de sus implicaciones en la salud. Esto conduce en muchas ocasiones a una falta de autocuidado por parte del adolescente, mostrándose reacio al cumplimiento terapéutico y al seguimiento médico. Por otro lado, los adolescentes con enfermedades crónicas tienen igual o mayor posibilidad que sus compañeros sanos de adoptar conductas de riesgo. También, de tener trastornos emocionales como la depresión y ser víctimas de *bullying* (51).

En el caso de los adolescentes con asma, pueden sentirse diferentes a otros compañeros debido a los síntomas producidos por la obstrucción intermitente de la VA, que puede ocurrir en cualquier momento del día y a veces ante desencadenantes no identificados. Todo ello puede provocar, una merma emocional con el riesgo de aislamiento social y, rechazo de la enfermedad y de su tratamiento (54). De ahí que no sea sorprendente que las muertes por asma sean más frecuentes en adolescentes que en niños. Existe suficiente evidencia de la existencia de niños y adolescentes con síntomas de asma que son infradiagnosticados y con tratamiento inadecuados. Estas dos condiciones repercuten directamente en el mal control del asma, merma de la calidad de vida y aumento del uso de los recursos sanitarios con altos costes derivados (55,56).

Todas las patologías y factores de riesgo que puedan prevenirse o manejarse correctamente durante la adolescencia permitirá tener adultos más sanos y libres en el futuro, desprovistos de una menor carga derivada de las enfermedades crónicas y estilos de vida poco saludables.

4. Provincia de Salamanca

4.1. Localización geográfica

Salamanca es una provincia española, perteneciente a la comunidad autónoma de Castilla y León (CyL), situada en su extremo suroeste, y con capital en la ciudad de Salamanca, la cual está a 798 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.), en la parte superior de la meseta central. Limita al norte con las provincias de Zamora y Valladolid, al este con la provincia de Ávila, al sur con Extremadura (Cáceres) y al oeste con Portugal.

4.2. Orografía e hidrografía

En la provincia pueden diferenciarse cuatro “comarcas naturales” o áreas regionales (57). La mayoría de su superficie consiste en paisajes de llanuras extensas de dehesas con encinas, conocida como “Campo Charro”, elevadas a unos 700-1100 m.s.n.m. Las demás son: las Sierras (Sierras de Gata, de Francia y Béjar); la llanura con cultivo de cereales (Armuña, Peñaranda y Tierra de Alba), la zona de las Arribes del Duero (**Figura 19**).

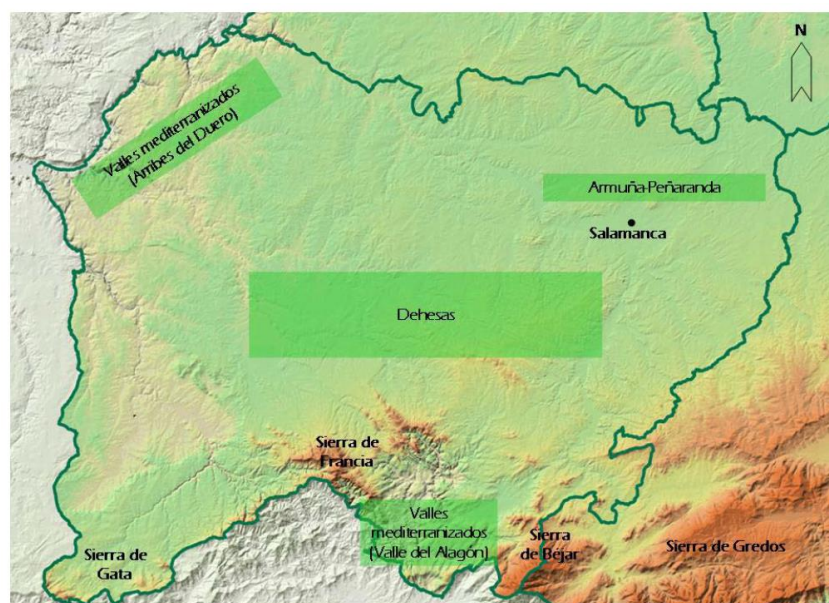


Figura 19. Orografía de la provincia de Salamanca y sus comarcas naturales (57).

La altitud media de Salamanca es de unos 800 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.), si bien existen grandes variaciones de altitud según las zonas de la provincia. El punto más alto se sitúa en la Sierra de Béjar con 2428 m.s.n.m., mientras que el más bajo en la zona de las Arribes, a sólo 116 m.s.n.m.

La red hidrográfica salmantina está conformada principalmente por la cuenca hidrográfica del Duero cuyo río más importante es el Tormes. Salamanca es la tercera provincia española con mayor capacidad de embalse de agua, sólo superada por Badajoz y Cáceres.

4.3. Clima, vegetación, pólenes y alergia

Debido a esta orografía, en la provincia de Salamanca predomina el clima mediterráneo continental, con importante influencia atlántica, caracterizado por inviernos fríos y semihúmedos y veranos calurosos y secos. Además, presenta un fuerte contraste de entre la temperatura durante el día y la noche debido a su considerable altura sobre el nivel del mar y su lejanía de la costa, de más de 300 km en cualquier dirección.

La temperatura media anual de la ciudad de Salamanca es de unos 12°C y es una de las capitales de provincia con las mínimas más frías de España en invierno. Debido a su diversidad geográfica, existen importantes diferencias climatológicas por regiones. Mientras que en la zona de las Arribes predomina un microclima, en la ciudad de Salamanca lo hace el clima semiárido, considerado “estepa-frío”.

La pluviosidad también es muy variable según la región, siendo muy baja en la capital (400 l/m²/año), mientras que las Sierras de Gata, Francia y Béjar se enmarcan en la conocida España húmeda, pues recogen alrededor de 1000 l/m²/año.

Las características orográficas junto con las climáticas conllevan a una gran variedad de vegetación, tanto en la provincia como en el conjunto de CyL. La vegetación que potencialmente influye en el contenido polínico de la atmósfera de la ciudad de Salamanca se puede estructurar en tres grupos: la vegetación natural, la flora cultivada y la flora ornamental de la ciudad (57).

Existen numerosos tipos de bosques, clasificados en: de tipo caducifolio (hayedos, abedulares, robledales, y en los fondos de valle y orillas de los ríos, olmedas, fresnedas, choperas saucedas) y de tipo perennifolio (encinares, quejigares, alcornoques, sabinars, pinares). En las zonas planas existen praderas y pastizales dedicadas a la agricultura y ganadería, donde predominan una gran variedad de gramíneas. La mayor superficie está dedicada a cultivos herbáceos. Los principales cultivos industriales son: el cereal, la remolacha azucarera y el girasol. Entre las plantas ornamentales, situadas en parques y jardines, destacan los cipreses, plátanos de sombra, castaños de indias y olivos.

Los pólenes son granos de pequeño tamaño, producidos por el aparato reproductor masculino de las flores, y contienen células espermáticas que van a ser transportadas hasta el aparato reproductor femenino de otras flores con el fin de fecundarlas. Así, se formará el fruto posteriormente y queda asegurada la supervivencia de las especies vegetales (58). Las plantas pueden ser de dos tipos: entomófilas (si polinizan a través de los insectos) y anemófilas (si lo hacen a través del viento). Sólo las plantas anemófilas contribuyen a la carga atmosférica de pólenes que se pueden respirar y causar polinosis. La “polinosis” es el conjunto de afecciones que cursan con rinoconjuntivitis causada por la alergia al polen (sensibilización clínica a alérgenos presentes en los pólenes), y que en un 40% de los casos cursa además con asma.

El polen de las gramíneas no cultivadas es el que mayor relevancia alérgica tiene en Salamanca, como en el resto de CyL y Europa. Su polinización comienza lentamente en la primavera, alcanzando sus picos máximos en la atmósfera de Salamanca en los meses de mayo y junio (57,59). Otros pólenes importantes en Salamanca son los de olivo, *Plantago* y *Cupressus*.

4.4. Demografía

Salamanca es la tercera provincia castellanoleonesa más extensa de las nueve, con una superficie de 12 350 km², siendo CyL la comunidad de mayor extensión de España (94 222 km²) y una de las más extensas de Europa. Está dividida en 362 municipios, siendo la segunda provincia con mayor número de municipios, después de Burgos (60).

La población de la provincia de Salamanca es de 327 338 habitantes (168 464 mujeres vs 158 874 hombres), a 1 de enero de 2021, según los datos del Padrón Municipal del INE, de los que en Salamanca capital hay 143 269 habitantes. Estas cifras son progresivamente menores en los últimos 20 años (variación interanual en la provincia de -0.58% y en la capital de -1.07%).

La densidad de población de la provincia es muy baja (26.51 hab/km²) y además la población cada vez está más envejecida, debido a que el saldo vegetativo continúa siendo negativo (-6.85/1000 hab/provincia). La media de edad de los habitantes de Salamanca es 47.8 años. Atendiendo a una división etaria, tan sólo el 14% tiene menos de 18 años; mientras que un 26.3% tiene más de 65 años. El número de adolescentes 13 y 14 años empadronados en la provincia de Salamanca es de 5950 habitantes, según los últimos datos provisionales del INE de enero de 2022. Todo ello retrata una parte del preocupante fenómeno de la “España vaciada” al que nos enfrentamos.

4.5. Economía y contaminación

La economía salmantina está ligada principalmente a la Universidad de Salamanca (USAL) y al turismo. La mayoría de su población activa se dedica al sector servicios, sobre todo en la capital, donde supera el 80%, con un peso muy importante de la función pública. Por el contrario, en el medio rural, el sector predominante es la agricultura y ganadería. Por último, los empleos vinculados a la industria son muy escasos, no llegando a superar el 5% de su población activa, y en su mayoría se relacionan con la industria agroalimentaria.

Por tanto, la contaminación atmosférica industrial también es baja. Sin embargo, la de fondo y derivada del tráfico es mayor, principalmente a causa del ozono. En la provincia de Salamanca hay 3 estaciones meteorológicas: 2 en la ciudad (una urbana del tráfico y otra suburbana de fondo) y una en El Maíllo. Según datos de 2021 publicados por Ecologistas en Acción, tras la segunda campaña de medición de la contaminación por dióxido de nitrógeno (NO₂) en 7 ciudades de CyL mediante medidores homologados, Salamanca se sitúa como la ciudad con peores registros de CyL, seguida de Valladolid (61).

II. Justificación y Objetivos



1. Justificación

El asma representa la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y supone un importante problema clínico y de salud pública a nivel mundial con una carga constante para los sistemas nacionales de salud. Aún en el siglo XXI, el diagnóstico, tratamiento y control del asma en población pediátrica parece seguir siendo un reto. La epidemiología del asma, así como como el estudio de sus posibles factores asociados no ha sido estudiada con anterioridad en la población de 13-14 años de la provincia de Salamanca, de ahí la justificación de la presente tesis doctoral.

2. Objetivos

2.1. General

Estudiar la prevalencia de síntomas, diagnóstico y gravedad de asma en los adolescentes de 13-14 años en la provincia de Salamanca y sus posibles factores asociados.

2.2. Específicos

1. Determinar la prevalencia de sibilancias recientes, síntomas de asma grave y diagnóstico médico de asma en la población estudiada.
2. Analizar factores de riesgo con especial atención al sexo, antecedentes de atopia, rinitis, rinoconjuntivitis, factores ambientales, hábitos de vida, alimentación, obesidad, tabaquismo y su asociación con sibilancias recientes, asma diagnosticada por un médico y asma grave.
3. Estudiar la concordancia entre las respuestas a las preguntas planteadas en el cuestionario escrito y el video cuestionario y la influencia del sexo.
4. Obtener una medición basal de la prevalencia del asma y sus posibles factores asociados para poder valorar su tendencia futura y diseñar nuevos estudios analíticos que ayuden a reducir su impacto.
5. Comparar nuestros resultados con los de otros centros españoles e internacionales incluidos en el GAN.

III. Material y Métodos



1. Planteamiento metodológico común del GAN

El presente trabajo forma parte del estudio multicéntrico e internacional GAN, en el que se sigue una metodología estandarizada y común por parte de todos los centros participantes. Para ello, el centro Salamanca ha sido registrado como centro participante en la Fase I y los datos se han incluido en la base internacional del GAN.

A continuación, se describen los apartados de la metodología común del GAN y las características específicas de la implementación del estudio del centro Salamanca. La metodología detallada del estudio GAN puede consultarse en el enlace ³, en inglés.

1.1. Registro en el GAN

El investigador principal del centro de Salamanca, Dr. D. Javier Pellegrini Belinchón, realizó el registro en el centro de datos de Auckland (Nueva Zelanda), *GAN Global Centre*. Se comprometió, mediante envío de una declaración firmada, a llevar a cabo el estudio de acuerdo con el protocolo del GAN y, a que los datos recogidos, formaran parte del estudio internacional y, fueran de acceso público en la página web oficial del GAN.

1.2. Centros colaboradores y criterios de inclusión

Se animó 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 realizarlo según el protocolo GAN. Aunque la participación ideal era la de todos los países del mundo, especialmente se solicitaron aquellos centros procedentes de regiones en las que los datos de prevalencia no existían, o aquellos cuyos datos previos sugerían diferencias de prevalencia de asma entre regiones.

³ <http://globalasthmanetwork.org/surveillance/manual/methods.php>

Cada uno de los centros colaboradores se identificó con un número. La tasa de participación requerida fue al menos del 80% para el grupo de adolescentes y del 70% para el grupo de niños.

1.3. Diseño del estudio

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo, de corte transversal, diseñado en el marco del GAN Fase I, para evaluar la prevalencia y gravedad del asma, y detectar posibles factores asociados.

1.4. Población de estudio

La población diana fue el grupo de adolescentes de 13-14 escolarizados en un área geográfica concreta. Este grupo de edad era el componente obligatorio del GAN (el de 6-7 años era opcional para todos los centros).

1.5. Muestra y muestreo

El tamaño muestral exigido en el GAN fue de 3000 participantes para cada grupo de edad, el establecido en las fases previas del estudio ISAAC. El tamaño muestral necesario para detectar diferencias en la gravedad del asma es mayor al requerido para detectar diferencias en la prevalencia del asma en general, ya que la prevalencia del asma grave es mucho menor. De manera que la potencia sería la siguiente:

- Prevalencia de sibilancias: si la prevalencia de sibilancias en un año en un centro es del 30% y del 25% en otro, con un tamaño de muestra de 3000, la potencia del estudio para detectar esta diferencia sería del 99% con un nivel de significación del 1%.
- Prevalencia de sibilancias graves: si la prevalencia de sibilancias graves en un año de un centro es del 5% y en otro del 3%, con un tamaño muestral de 3000 sujetos, la potencia del estudio para detectar esta diferencia es del 90%, con un nivel de significación del 1%.

El muestreo se realizaba por centros escolares (colegios y/o institutos), mientras que la información era proporcionada por los propios alumnos, por lo que era probable que se produjera un “efecto de agrupamiento”. Este tamaño muestral era lo suficientemente grande para permitir una potencia aceptable en presencia de correlaciones moderadas entre grupos.

1.6. Instrumento de estudio

El instrumento del estudio GAN para el grupo de 13-14 años, fue el cuestionario que constaba de dos partes. La primera escrita, de obligado cumplimiento y la segunda era un video-cuestionario, de carácter opcional.

Para la redacción del cuestionario escrito se emplearon las tres páginas principales utilizadas en el cuestionario del estudio ISAAC. Se hizo así para asegurar que fueran comparables las respuestas en cuanto a epidemiología básica y progresión temporal del asma, la RA y la DA en tantas poblaciones como fuera posible. Este cuestionario se dividía en módulos diferenciados de síntomas y posibles factores de riesgo. En la Fase I del GAN se han ampliado estas preguntas para incluir cuestiones acerca del manejo del asma. El cuestionario escrito final recoge los datos demográficos e incluye apartados referidos a los síntomas relacionados con el asma, gravedad en los participantes, consumo de recursos, factores de riesgo y/o factores de protección y medicación utilizada. Los investigadores podían incluir preguntas adicionales propias, que serían añadidas al final de este, sólo si aseguraban que el formato del cuestionario no se modificaba ni afectaba a la tasa de participación.

El video-cuestionario presentaba cinco escenas de jóvenes con episodios de asma de mayor o menor intensidad en contextos variados y los alumnos debían contestar a las preguntas de haber tenido o no estos síntomas respiratorios.

Además, se utilizó un protocolo de medida de peso y talla específico.

1.7. Recolección de datos y control de calidad

Para asegurar la confianza en los resultados obtenidos, cada centro debía seguir los procedimientos establecidos por el Centro de Datos Central del GAN, al que debía enviarse un informe en el momento en que se presentaban los datos del estudio. Los datos de los cuestionarios debían incluirse en la base de datos sin la realización de ningún cambio, aunque la información fuera inconsistente, incluyéndose las preguntas en blanco.

2. Implementación del estudio en Salamanca

2.1. Ética y conducta

El investigador principal del estudio presentó el proyecto de investigación al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Salamanca para su evaluación, quien lo aprobó en enero de 2016, tras considerar que se ajustaba a las normas éticas y de buena práctica clínica (Anexo 1). Se consideró suficiente la obtención del consentimiento informado pasivo por parte del alumnado para la participación.

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

Tras la aprobación del proyecto por parte del CEIC, se presentó el proyecto a la Comunidad Educativa de Castilla y León.

2.2. Selección de la muestra y participación

El muestreo se realizó a nivel de toda la provincia (población urbana y rural) para alcanzar el tamaño muestral requerido según el protocolo GAN. Se seleccionaron de manera aleatoria 45 centros escolares de toda la provincia, tanto públicos como privados. Los alumnos fueron seleccionados por curso,

donde la edad de la mayoría de los niños fue de 13-14 años, correspondientes a los dos primeros cursos de Enseñanza Secundaria Obligatoria.

Tras ser aprobada la realización del estudio por parte de la Comunidad Educativa de Salamanca y obtener la financiación necesaria, se realizaron reuniones informativas con la dirección y profesorado de los centros seleccionados.

De los 45 centros seleccionados a participar en el estudio, rechazaron 14. La muestra seleccionada fue de 3668 alumnos, de los cuales, finalmente participaron 3465 alumnos. La tasa de participación fue del 95.01% y superó el 80% establecido para su inclusión en el estudio GAN.

2.3. Período de estudio y trabajo de campo

El período de estudio se extendió entre los meses de enero de 2017 y noviembre de 2018, debido a las interrupciones inherentes a los frecuentes períodos de exámenes y largos períodos vacacionales.

El trabajo de campo se realizó en las aulas de los alumnos con la recogida del cuestionario autocompletado por el propio alumnado. En primer lugar, se les pedía que respondieran las preguntas del cuestionario escrito y, en segundo lugar, las preguntas dirigidas con la proyección del video-cuestionario, en un tiempo total de 60-90 minutos.

Todos los niños del presente estudio fueron pesados y medidos por el mismo equipo investigador entrenado, según el protocolo GAN, que a su vez supervisó todo el proceso de cumplimentación de los cuestionarios, y estaba accesible a responder a cualquier duda del alumnado.

2.4. Cuestionarios

El centro Salamanca utilizó los mismos cuestionarios (escrito y video-cuestionario) de la Fase I del GAN para el grupo de 13-14 años (Anexo 2). Su versión española fue la utilizada en el centro coordinador del GAN España

(Cartagena). No se realizó ninguna modificación a esta versión. Las escenas representadas del video-cuestionario pueden consultarse en el enlace⁴.

A continuación, se resumen los 5 módulos de preguntas del cuestionario escrito:

- El primero incluye cuestiones identificativas del centro escolar y de la ciudad del encuestado; fecha de realización y datos antropométricos como sexo, edad, peso, talla o raza (preguntas A1-A7).
- El segundo es sobre la respiración del adolescente. Incluye cuestiones sobre síntomas, diagnóstico y manejo del asma (preguntas 1-16).
- El tercero se refiere a problemas respiratorios nasales cuando el adolescente no se está resfriado o con gripe (preguntas 17-23).
- El cuarto incluye preguntas acerca de la piel del adolescente como síntomas y antecedente personal de haber tenido DA (preguntas 24-30).
- El quinto corresponde a preguntas sobre la vida y el medio ambiente (preguntas 31-48).
- La última pregunta está relacionada con el antecedente familiar de problemas respiratorios como el asma (pregunta S1).

2.5. Variables

Para el estudio de la prevalencia, gravedad, diagnóstico del asma y sus posibles factores asociados, se analizaron las cuestiones referidas a la presencia de síntomas en relación con dos momentos en el tiempo:

- “**Reciente/s**”, para hacer referencia a los síntomas presentados “en los últimos 12 meses”. Estos síntomas fueron: las sibilancias, las sibilancias asociadas al ejercicio físico, las sibilancias y/o la tos que producían despertar nocturno.
- “**Alguna vez**”, como referencia histórica de haber presentado sibilancias y/o haber tenido asma en algún momento de la vida.

Con respecto a la significación de las cuestiones evaluadas, por un lado, las *sibilancias recientes e históricas* se consideraron indicativas de las prevalencias actual y acumulada de asma, respectivamente; y, por otro lado, el

⁴ http://pediatria.imib.es/portal/instituto/pediatria_gan.jsf

reconocimiento de haber tenido asma alguna vez, se interpretó como un correlato del diagnóstico médico de la enfermedad. En el estudio GAN se incluyó una nueva sobre “diagnóstico de asma confirmado por un médico”.

2.5.1. Variables principales

Se eligieron tres variables principales.

- **Sibilancias recientes** (pregunta 2). Hace referencia a haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses. Es una pregunta muy sensible, y fue la más valiosa en el estudio ISAAC para estimar la prevalencia de asma, por reducir el sesgo de recuerdo al limitar el tiempo a un período de 12 meses (62). De ahí se haya escogido en el GAN como la variable más importante.
- **Sibilancias graves recientes**, para evaluar la prevalencia de asma grave según la frecuencia y gravedad de las sibilancias recientes. Fue una nueva variable creada a partir de las preguntas 3, 4 y 5, siguiendo la definición del estudio ISAAC (62), explicada en el siguiente apartado.
- **Asma confirmada por un médico** (pregunta 7). Pregunta de nueva incorporación en el estudio GAN para estimar la prevalencia de diagnóstico confirmado de asma.

2.5.2. Nuevas variables creadas

Se crearon las siguientes variables a partir de preguntas del cuestionario escrito:

- **Sibilancias graves recientes (asma grave)**. Se definió “asma grave” o “sibilancias graves recientes” a tener sibilancias en los últimos 12 meses con al menos una de estas características: “4 o más ataques de sibilancias” (pregunta 3); o “1 o más despertares nocturnos/semana debidos a sibilancias” (pregunta 4); o “sibilancias que limitaran que produjeran habla entrecortada cada dos palabras seguidas” (pregunta 5).
- **Índice de Masa Corporal (IMC) categorizada**. A partir del peso y la talla, se calculó el IMC según la siguiente fórmula: $\text{peso(kg)} / \text{talla(metros)}^2$. Posteriormente, se creó la variable categorizada a partir de su desviación estándar (zIMC), según las tablas de crecimiento específicas para sexo y

edad proporcionadas por la OMS, enlace⁵. Se definió: sobrepeso cuando el ZIMC fue > 1 ; obesidad si > 2 ; delgadez si < 2 y; normal si estaba comprendido entre ± 1 .

- **Síntomas de rinoconjuntivitis alérgica (RCA) recientes.** Variable creada a partir de las preguntas 18 y 20: “¿has tenido problemas de estornudos, te ha goteado o se te ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe en los últimos 12 meses?” y “¿has tenido estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos en los últimos 12 meses?”. Considerando a los adolescentes que hubieran respondido positivamente a ambas preguntas como pacientes con rinoconjuntivitis alérgica (RCA).
- **Lesiones de dermatitis atópica (DA) recientes.** Variable creada a partir de las preguntas 25 y 26: “¿has tenido alguna vez manchas rojas que pican en los últimos 12 meses?” y “estas manchas rojas que pican ¿te han salido alguna vez en alguno de estos lugares?: los pliegues de los codos, detrás de las rodillas, empeine del pie, bajo las nalgas, alrededor del cuello, ojos u orejas.” Considerando a los adolescentes que hubieran respondido positivamente a ambas preguntas como pacientes con DA.
- **Score de dieta mediterránea.** Variable calculada utilizando la frecuencia de consumo de 22 alimentos según el modificado de Psaltopoulos por García Marcos et al. (63), utilizado en España. Para ello, tiene en cuenta el consumo de alimentos según la suma de puntuación en una escala constituida por 0, 1 y 2. Los alimentos “incluidos” en la dieta mediterránea (fruta, verdura, pescado, legumbres, cereales, frutos secos, arroz, pasta, patata y aceite de oliva) puntuaban en la escala de menor a mayor frecuencia de consumo; y los “excluidos” de la dieta mediterránea (carne, lácteos, huevos, margarina/mantequilla, pan, azúcares, bebidas refrescantes o la comida rápida), puntuaban de manera inversa, es decir, de mayor a menor frecuencia de consumo. La suma total de los puntos para cada alimento daría una puntuación total de 0 a 44 puntos, sabiendo que, a mayor puntuación, mayor adherencia a la dieta mediterránea.

⁵ <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>

2.6. Presentación y procesamiento de datos

Los cuestionarios fueron codificados mediante un único código identificativo para cada participante que especificaba el centro de Salamanca y el centro escolar.

Una vez terminó el trabajo de campo, los cuestionarios autocompletados fueron enviados al centro coordinador del GAN España en Murcia para su lectura automatizada (sistema *Optical Mark Recognition*) y los datos fueron exportados a una hoja de cálculo de Excel.

El centro GAN Salamanca completó y envió el informe de monitorización y seguimiento al Centro de Datos Central del GAN en junio de 2019 (Anexo 3).

Las copias de los cuestionarios quedaron almacenadas para su posterior envío al Centro de Datos Central; 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, los cuestionarios se mantendrían durante un periodo de tiempo mínimo según los requerimientos del Comité Ético.

3. Análisis de datos

Para el análisis de los datos del presente estudio se utilizó el programa IBM® *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versión 26.

3.1. Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo para mostrar las características sociodemográficas, antropométricas, así como las relacionadas sobre el estilo de vida y el medio ambiente de los adolescentes que participaban en el estudio. Se proporcionaron las prevalencias de asma y enfermedades alérgicas de los mismos.

Estos resultados se presentaron según la muestra total y estratificado por sexo, a través de tablas de frecuencias. Para las variables cuantitativas, se utilizaron estadísticos descriptivos como medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación típica y rango intercuartílico). Para las variables cualitativas, se utilizaron frecuencias y porcentajes. Además, se presentó cierta información mediante gráficos de sectores o de barras, para un mejor entendimiento.

Se utilizaron diferentes pruebas estadísticas para analizar las posibles asociaciones entre variables. Se utilizó la prueba de: *Chi-cuadrado*, entre variables cualitativas; *U de Mann-Whitney*, entre variables cuantitativas y cualitativas como el sexo. El nivel de significación requerido fue del 5% ($p < 0.05$).

Las prevalencias de síntomas, diagnóstico y gravedad de asma obtenidas del cuestionario escrito y del video-cuestionario fueron expresadas en porcentaje y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) para el total de la muestra y estratificado por sexo. Siguiendo las recomendaciones del manual del GAN, las no respuestas y las respuestas incorrectas al cuestionario se incluyeron en los denominadores de las prevalencias.

3.2. Análisis de la concordancia

Para evaluar la concordancia entre las prevalencias del cuestionario escrito y el video-cuestionario, se calculó la frecuencia y el porcentaje de casos coincidentes que contestaban afirmativamente, así como el índice Kappa de Cohen (k) y su IC95% para el total de la muestra y estratificado por sexo.

El índice k de Cohen (64) es utilizado para estimar concordancia exacta entre diferentes evaluaciones que utilizan variables medidas en escala nominal, ordinal o de intervalo; compara concordancias observadas con concordancias esperadas. Se define como la proporción de coincidencias diagnósticas (entre test y criterio en validez) (F_C), eliminando aquellos que puedan deberse al azar (F_A):

$$k = \frac{F_C - F_A}{n - F_A}$$

Siendo n el tamaño muestral

$$F_A = \frac{(\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos})(\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos})}{n} + \frac{(\text{falsos positivos} + \text{verdaderos negativos})(\text{falsos negativos} + \text{verdaderos negativos})}{n}$$

$$F_C = \text{verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}$$

Se interpreta como una correlación, cuanto más cercano a 0 indica un menor grado de acuerdo y cuanto más próximo a 1 indica mayor grado de acuerdo.

3.3. Análisis de regresión logística

Primero, se analizó la relación de cada variable independiente con cada una de las tres variables principales (variables dependientes binarias) para saber si condicionan la manifestación de síntomas de asma en los adolescentes de Salamanca. Para ello, se llevó a cabo varios análisis de regresión logística, proporcionando *odds ratios* (OR) con sus IC95% y p-valores.

Las OR son medidas de efecto entendidas como el cociente entre el número de eventos y el número de no eventos, cuyo rango va de cero a infinito. Expresa la relación o ratio entre la probabilidad de que ocurra el evento y la probabilidad de que no ocurra. Por tanto, permiten cuantificar el riesgo de que ocurra una situación en presencia de un factor de riesgo (65). Su interpretación consiste en:

- Si OR toma un valor igual a 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 es mayor que 1, el suceso se produce con más probabilidad si existe el factor de riesgo.
- Si es menor que 1, el suceso se da con menor probabilidad en su presencia, por lo que el factor estudiado se comporta como factor de protección.

Las OR van acompañadas de un IC95% que muestran con una probabilidad del 95% los posibles valores de OR y un p-valor que indica un efecto estadísticamente significativo si su valor es menor al 5%.

Además, para la variable asma grave, se exploró el comportamiento de los posibles factores analizados teniendo en cuenta los síntomas de RCA; es decir, se realizó una doble regresión logística en niños con sibilancias alérgicas (asma grave y RCA) y con sibilancias no alérgicas (con asma grave, sin RCA).

3.4. Análisis de regresión logística múltiple

Tras realizar el análisis anteriormente explicado, se llevó a cabo un modelo de regresión logística múltiple para encontrar el mejor ajuste que describiera la relación entre cada variable dependiente binaria (variable principal) y el conjunto de variables independientes y significativas en el análisis univariante anterior tomando como criterio una significancia máxima del 10%. A pesar de que una variable haya resultado significativa de forma individual, puede que al ingresarla de forma simultánea al modelo resulte sin efecto, o que exista colinealidad entre algunas variables y, por tanto, se decida incluir sólo una de ellas hasta obtener el modelo definitivo.

El modelo general utilizado sería de la siguiente forma:

$$\log(\pi_i/\pi_1) = \beta_0 \sum_{j=1}^k \beta_j x_j$$

donde β_j cuantifica el efecto que tiene cada factor de riesgo, x_j son los potenciales factores de riesgo que serán examinados con el modelo, π_1 es la probabilidad de que un adolescente quede clasificado en el grupo sin el suceso (sibilancias recientes, asma grave o asma confirmada por un médico) y π_i es la probabilidad de que un adolescente quede clasificado en el grupo i .

Cada análisis proporciona las odds ratios ajustadas (aOR) con los IC95% correspondientes y los p-valores.

IV. Resultados



1. Descripción de la muestra

De los 3668 posibles participantes, 183 rechazaron participar, por lo que la tasa de participación fue del 95.01%. El número total de adolescentes que participaron y completaron el cuestionario fue de 3485.

1.1. Características sociodemográficas y antropométricas

La edad de los adolescentes estaba entre los 13 años ($n = 1749$) y 14 años ($n = 1648$). El 1.0% no había cumplido los 13 años y un 1.5% ya había cumplido más de 14 años. No existe predominio de un sexo sobre otro (**Figura 20**).

La mayoría de los adolescentes eran de raza blanca (90.8%) y según el lugar de nacimiento, el 95.1% había nacido en España, seguido de China (1.1%, $n = 40$ casos) y Bolivia (0.5%, $n = 18$), en orden de frecuencia. En cuanto al número de hermanos, del total de la muestra, 102 adolescentes contestaron tener hermano gemelo/mellizo (2.9%), 1302 contestaron tener 1 hermano mayor (37.4%) y 277 contestaron tener más de uno (7.9%). El 36.0% contestó tener 1 hermano menor y 6.3% contestó tener más de 1 hermano menor.

En cuanto al peso, la mediana fue de 52.5 kg (rango intercuartílico de 13). La mediana del IMC fue de 20.2 (rango intercuartílico de 3.2) y no se hallaron diferencias significativas por sexo ($p = 0.458$). La variable IMC se categorizó según las tablas de la OMS y éste fue normal en el 77.5% de los adolescentes, mientras que el sobrepeso fue del 16.5% y obesidad del 3.6%.

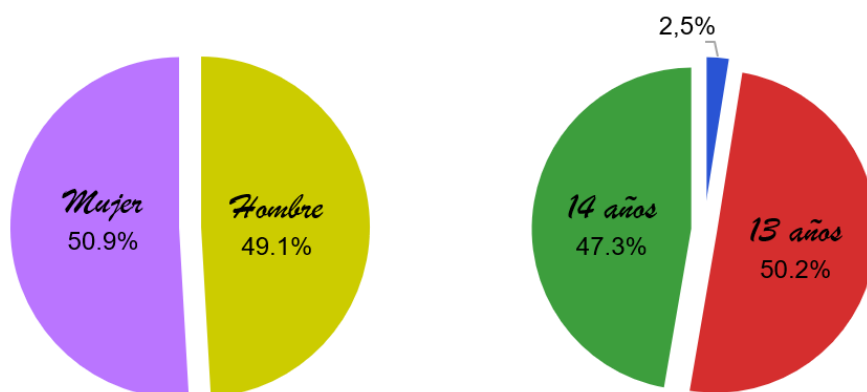


Figura 20. Gráficos de sectores según sexo y edad de los adolescentes de la muestra .

2. Prevalencia de síntomas y diagnóstico de asma

En este apartado se presentan los resultados de las variables principales recogidas en el cuestionario escrito sobre: prevalencia de síntomas, gravedad y diagnóstico de asma (**Tabla 1**), así como su impacto según la asistencia sanitaria requerida y absentismo escolar (**Tabla 2**). A continuación, se muestran los datos de la prevalencia de síntomas relacionados con el asma obtenidos en el cuestionario dirigido por vídeo, por último, la concordancia de prevalencia de síntomas de asma entre ambos cuestionarios del total de la muestra y estratificado por sexo.

2.1. Resultados del cuestionario escrito

2.1.1. Prevalencia de sibilancias alguna vez y recientes

La prevalencia de sibilancias alguna vez (prevalencia acumulada de asma) fue del 25.7% (IC95% 24.2-27.2), mientras que la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses o “recientes” (prevalencia actual de asma) fue del 14.7% (IC95% 13.5-15.9). La prevalencia acumulada de sibilancias fue más alta en las mujeres que en los hombres (27.7% vs 23.6%; $p = 0.007$).

2.1.2. Prevalencia de síntomas de asma grave

La prevalencia de síntomas de asma grave en los últimos 12 meses fue del 6.5% (IC95% 5.7-7.3) para el total de la muestra ($n=228$). Al estratificar por sexo, se observó que en la mujer era hasta 2.4 puntos porcentual mayor con respecto al hombre, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (7.7% vs 5.3%, $p < 0.01$). Por otro lado, de los que tuvieron sibilancias recientes ($n=511$), el 40.5% ($n= 207$) tuvo síntomas de asma grave en los últimos 12 meses. Así, el 5.9% de la muestra corresponde a adolescentes con sibilancias recientes que tuvieron síntomas de asma grave.

2.1.3. Prevalencia de otros síntomas relacionados con el asma

La prevalencia en los últimos 12 meses de sibilancias durante el ejercicio y tos nocturna mostraron también diferencias significativas, siendo mayor en las mujeres que en los hombres en ambos casos (28.2% vs 18.8%; 33.6% vs 23.3%, respectivamente).

2.1.4. Prevalencia de diagnóstico de asma y plan de acción escrito de cuidado del asma

En cuanto a la prevalencia de diagnóstico de asma, el 19.1% (IC95% 18.4-21.0) respondió haber tenido asma alguna vez, mientras que el 14.0% refirió tener diagnóstico de asma confirmada por un médico (IC95% 12.8-15.2). El 7.7% de la muestra (IC95% 6.8-8.6%) contestó tener un plan escrito de cuidado del asma.

2.1.5. Prevalencia de asistencia sanitaria y absentismo escolar

En este apartado se representan los datos de prevalencia de asistencia sanitaria, estudiada por la frecuencia de visitas médicas no programadas y hospitalizaciones; y el absentismo escolar, derivados de haber tenido problemas respiratorios en los últimos 12 meses.

En cuanto a la asistencia sanitaria, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de visitas recientes, siendo mayor la prevalencia de 1-3 visitas en las mujeres que en los hombres para las visitas no programadas con el médico (10.9% vs 8.2%) y también mayor la prevalencia de 1-3 visitas a Urgencias sin requerir hospitalización (6.2% vs 4.4%) aunque sin significación estadística entre mujeres y hombres.

Atendiendo al absentismo escolar relacionado con problemas respiratorios, el 86.1% de los adolescentes no tuvo absentismo escolar en el último año y cuando lo tuvieron la frecuencia fue de 1 a 3 días en el 7.9% de los casos y mayor a 12 días en el 1.1% de la muestra, sin hallarse diferencias por sexo.

Tabla 1. Prevalencia de síntomas, gravedad y diagnóstico de asma del total de la muestra y según sexo ^a

	Total (n=3485)			Mujer (n=1751)			Hombre (n=1688)			p
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	
Sibilancias alguna vez	896	25.7	24.2-27.2	485	27.7	25.6-29.8	399	23.6	21.6-25.6	0.007
Sibilancias recientes ^b	511	14.7	13.5-15.9	291	16.6	14.9-18.3	213	12.6	11.0-14.2	0.066
Ataques de silbidos, recientes										0.018
Ninguno	148	4.2	3.5-4.9	75	4.3	3.3-5.3	69	4.1	3.2-5.0	
1-3	343	9.8	8.8-10.8	194	11.1	9.6-12.6	144	8.5	7.2-9.8	
4-12	108	3.1	2.5-3.7	71	4.1	3.2-5.0	36	2.1	1.4-2.8	
>12	37	1.1	0.8-1.4	14	0.8	0.4-1.2	22	1.3	0.8-1.8	
Sibilancias nocturnas, recientes										0.039
Nunca	403	11.6	10.5-12.7	215	12.3	10.8-13.8	184	10.9	9.4-12.4	
<1noche/semana	181	5.2	4.5-5.9	111	6.3	5.2-7.4	66	3.9	3.0-4.8	
>=1 noche/semana	36	1.0	0.7-1.3	24	1.4	0.8-2.0	10	0.6	0.2-1.0	
Sibilancias que limiten el habla, recientes	137	3.9	3.3-4.5	86	4.9	3.9-5.9	48	2.8	2.0-3.6	0.051
Sibilancias durante el ejercicio, recientes	825	23.7	22.3-25.1	493	28.2	26.1-30.3	318	18.8	16.9-20.7	< 0.001
Tos nocturna reciente	997	28.6	27.1-30.1	588	33.6	31.4-35.8	394	23.3	21.3-25.3	< 0.001
Síntomas de asma grave ^c recientes	228	6.5	5,7-7,3	134	7.7	6,5-8,9	89	5.3	4,2-6,4	< 0.001
Asma alguna vez	665	19.1	18.4-21.0	320	18.3	16.5-20.1	334	19.8	17.9-21.7	0.367
Diagnóstico de asma confirmado por un médico	489	14.0	12.8-15.2	235	13.4	11.8-15.0	245	14.5	12.8-16.2	0.126
Plan escrito de cuidado	267	7.7	6.8-8.6	132	7.5	6.3-8.7	129	7.6	6.3-8.9	0.785

^a Sexo: en la muestra existen 46 datos perdidos para la variable sexo por lo que la suma de las dos columnas de cada estrato no es igual a la columna de los totales.

^b Recientes: hace referencia a los últimos 12 meses.

^c Síntomas de asma grave (o sibilancias graves) recientes: hace referencia a los que contestaron a tener en los últimos 12 meses: ≥ 4 ataques de sibilancias; o ≥ 1 despertar nocturno/semana por sibilancias; o sibilancias que limitaron el habla.

Tabla 2. Prevalencia de asistencia sanitaria y absentismo escolar por problemas respiratorios en los últimos 12 meses

	Total (n=3485)			Mujer (n=1751)			Hombre (n=1688)			p
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI	
Nº de visitas no programadas con el médico										0.044
Ninguna	2988	85.7	84.5-86.9	1487	84.9	83.2-86.6	1463	86.7	85.1-88.3	
1-3	335	9.6	8.6-10.6	191	10.9	9.4-12.4	138	8.2	6.9-9.5	
4-12	45	1.3	0.9-1.7	23	1.3	0.8-1.8	22	1.3	0.8-1.8	
>12	17	0.5	0.3-0.7	6	0.3	0.0-0.6	10	0.6	0.2-1.0	
Nº de visitas a urgencias sin hospitalización										0.021
Ninguna	3182	91.3	90.4-92.2	1602	91.5	90.2-92.8	1541	91.3	90.0-92.6	
1-3	189	5.4	4.6-6.2	108	6.2	5.1-7.3	75	4.4	3.4-5.4	
4-12	22	0.6	0.3-0.9	8	0.5	0.2-0.8	14	0.8	0.4-1.2	
>12	17	0.5	0.3-0.7	5	0.3	0.0-0.6	12	0.7	0.3-1.1	
Nº de hospitalizaciones										0.282
Ninguna	3286	94.3	93.5-95.1	1668	95.3	94.3-96.3	1576	93.4	92.2-94.6	
1	77	2.2	1.7-2.7	37	2.1	1.4-2.8	38	2.3	1.6-3.0	
2	29	0.8	0.5-1.1	12	0.7	0.3-1.1	16	0.9	0.4-1.4	
>2	14	0.4	0.2-0.6	4	0.2	0.0-0.4	10	0.6	0.2-1.0	
Absentismo escolar										0.050
Ninguno	3001	86.1	85.0-87.2	1502	85.8	84.2-87.4	1461	86.6	85-88.2	
1-3 días	274	7.9	7.0-8.8	157	9.0	7.7-10.3	111	6.6	5.4-7.8	
4-12 días	75	2.2	1.7-2.7	34	1.9	1.3-2.5	41	2.4	1.7-3.1	
> 12 días	39	1.1	0.8-1.4	17	1.0	0.5-1.5	21	1.2	0.7-1.7	

2.2. Resultados del video-cuestionario

Se presentan las respuestas positivas del cuestionario dirigido por video, según el total de la muestra y estratificada por sexo (**Tabla 3**).

De las 5 situaciones del video-cuestionario, la prevalencia de sibilancias alguna vez fue del 20.7% (IC95% 19.4-22.0); mientras la prevalencia de sibilancias recientes fue del 11.3% (IC95% 10.2-12.4%), sin encontrarse diferencias por sexo.

La prevalencia de sibilancias que limiten el habla en los últimos 12 meses fue del 7.5% (IC95% 6.6-8.4%) y al estratificar por sexo, fue 3.6 puntos porcentual mayor en las mujeres que en los hombres (9.3% vs 5.7%, $p < 0.01$).

En cuanto a la presencia de síntomas nocturnos recientes que despertaran por la noche, el 18.2% respondió haber tenido tos nocturna (IC95% 16.9-19.5%) mientras que el 4.4% refirió haber tenido trastorno del sueño a causa de las sibilancias (IC95% 3.7-5.1%).

Tabla 3. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma según el video-cuestionario de la muestra y según sexo

	Total (n=3485)			Mujeres (n=1751)			Hombres (n=1688)			p
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	
Alguna vez										
Sibilancias en reposo	721	20.7	19.4-22.0	379	21.6	19.7-23.5	334	19.8	17.9-21.7	0.166
Sibilancias con el ejercicio	1000	28.7	27.2-30.2	552	31.5	29.3-33.7	435	25.8	23.7-27.9	< 0.001
Sibilancias nocturnas	345	9.9	8.9-10.9	184	10.5	9.1-11.9	154	9.1	7.7-10.5	0.170
Tos nocturna	1022	29.3	27.8-30.8	590	33.7	31.5-35.9	419	24.8	22.7-26.9	< 0.001
Sibilancias que limiten el habla	480	13.8	12.7-14.9	270	15.4	13.7-17.1	204	12.1	10.5-13.7	0.004
En los últimos 12 meses										
Sibilancias en reposo	394	11.3	10.2-12.4	223	12.7	11.1-14.3	166	9.8	8.4-11.2	0.034
Sibilancias con el ejercicio	657	18.9	17.6-20.2	377	21.5	19.6-23.4	271	16.1	14.3-17.9	0.034
Sibilancias nocturnas	155	4.4	3.7-5.1	86	4.9	3.9-5.9	66	3.9	3.0-4.8	0.431
Tos nocturna	636	18.2	16.9-19.5	386	22.0	20.1-23.9	242	14.3	12.6-16.0	0.040
Sibilancias que limiten el habla	262	7.5	6.6-8.4	163	9.3	7.9-10.7	96	5.7	4.6-6.8	0.001
En el último mes										
Sibilancias en reposo	164	4.7	4.0-5.4	87	5.0	4.0-6.0	75	4.4	3.4-5.4	0.484
Sibilancias con el ejercicio	300	8.6	7.7-9.5	166	9.5	8.1-10.9	121	7.8	6.5-9.1	0.857
Sibilancias nocturnas	66	1.9	1.4-2.4	40	6.1	5.0-7.2	24	1.4	0.8-2.0	0.079
Tos nocturna	200	5.7	4.9-6.5	137	7.8	6.5-9.1	59	3.5	2.6-4.4	0.001
Sibilancias que limiten el habla	120	3.4	2.8-4.0	69	3.9	3.0-4.8	49	2.9	2.1-3.7	0.855

2.3. Concordancia del cuestionario escrito y video-cuestionario

En la **Figura 21** se representa la comparativa de las prevalencias de los síntomas relacionados con el asma recogidos en ambos cuestionarios del total de la muestra. Como puede comprobarse, todas las prevalencias fueron mayores en el cuestionario escrito salvo para las sibilancias que limiten el habla que fue mayor en el video-cuestionario.

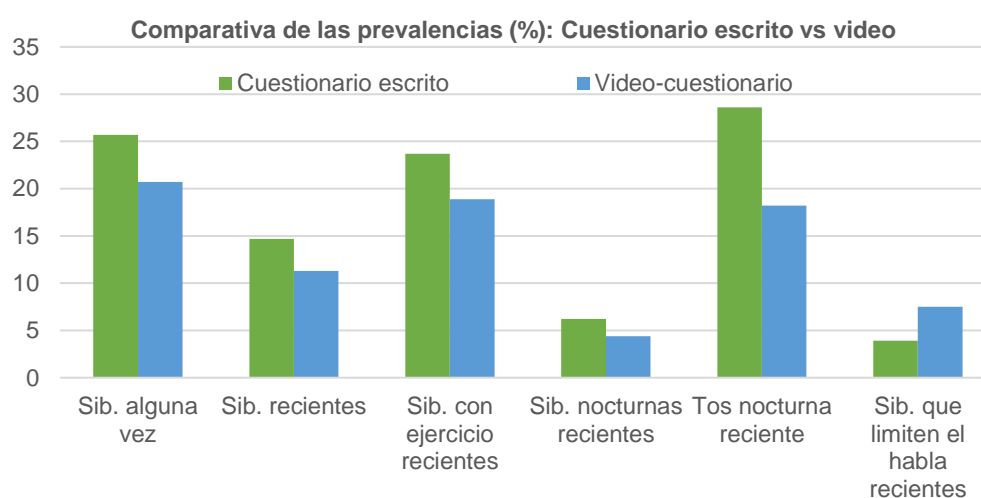


Figura 21. Comparativa de las prevalencias de síntomas relacionados con el asma de ambos cuestionarios.

Se analizó la concordancia entre las preguntas equivalentes sobre síntomas asmáticos del cuestionario escrito y el video-cuestionario (**Tabla 4**).

La mejor concordancia, según la valoración del índice de Kappa, fue moderada, y la obtuvo las preguntas: sibilancias alguna vez ($\kappa = 0.54$; IC95% 0.49-0.58) y sibilancias recientes ($\kappa = 0.42$; IC95% 0.32-0.52).

Al comparar por sexo, se observa una mayor prevalencia de concordancia entre ambos cuestionarios en las mujeres que en los hombres habiendo diferencias estadísticamente significativas para las variables: sibilancias con el ejercicio y tos nocturna de hasta 4.9 puntos porcentual para las mujeres ($p < 0.01$) y para las sibilancias que limitan el habla que es del doble en las mujeres ($p = 0.018$).

Tabla 4. Concordancia entre preguntas equivalentes sobre síntomas relacionados con el asma de ambos cuestionarios, según sexo

	Total				Mujeres				Hombres				<i>p</i>
	n*	%	Kappa	IC _{Kappa} 95%	n	%	Kappa	IC _{Kappa} 95%	n	%	Kappa	IC _{Kappa} 95%	
Sibilancias alguna vez	517	14.8	0.54	0.49-0.58	270	15.4	0.51	0.45-0.57	241	14.3	0.56	0.50-0.63	0.329
Sibilancias recientes	251	7.2	0.42	0.33-0.52	142	8.1	0.38	0.24-0.52	107	6.3	0.47	0.34-0.61	0.154
Sibilancias con el ejercicio	442	12.7	0.23	0.16-0.23	264	15.1	0.17	0.07-0.27	173	10.2	0.29	0.19-0.39	<0.001
Sibilancias nocturnas	72	2.1	0.19	0.04-0.33	41	2.3	0.16	-0.04-0.36	29	1.7	0.23	0.02-0.44	0.490
Tos nocturna	376	10.8	0.12	0.05-0.19	229	13.1	0.08	-0.01-0.17	141	8.4	0.16	0.06-0.26	<0.001
Sibilancias que limiten el habla	57	1.6	0.13	0.01-0.26	38	2.2	0.15	-0.01-0.31	17	1.0	0.05	-0.15-0.26	0.018

V. Discusión



1. Prevalencia de asma, según el cuestionario escrito

El asma tiene un gran espectro clínico, desde formas leves e incluso asintomáticas hasta formas graves y amenazantes para la vida. De ahí que sea considerado un síndrome más que una enfermedad en el que se agrupan los pacientes con síntomas recurrentes provocados por una obstrucción variable de la vía aérea, como las sibilancias, tos, falta de aire u opresión torácica que, varían en el tiempo y en intensidad (6,66). El asma es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia. Según el estudio ISAAC, la prevalencia de asma en España durante la infancia y la adolescencia se encuentra alrededor del 10%, con un predominio en los varones para el grupo de 6-7 años, relación que se invierte en la adolescencia y permanece así en la edad adulta (35,38).

1.1. Prevalencia de sibilancias recientes

En el estudio ISAAC, la presencia de sibilancias recientes (últimos 12 meses) fue la variable principal para la comparación de la prevalencia de asma entre países ya que en los estudios de validación previos fue la que obtuvo una mejor correlación con la prevalencia actual de asma, probablemente al minimizar el posible sesgo del recuerdo (67).

Según el cuestionario escrito del estudio GAN, la prevalencia de sibilancias recientes en la provincia de Salamanca es del 14.7%, similar a la descrita a nivel internacional en la Fase III del estudio ISAAC en el año 2003 para el mismo grupo de edad (14.1%) (40). No obstante, este dato es ligeramente superior a la prevalencia encontrada en los centros españoles del mismo estudio llevado a cabo durante el bienio 2001-2002 (10.6%), considerada entonces nivel de bajo a intermedio a escala internacional, y claramente más elevada a la encontrada entonces en Valladolid (8.2%), incluida en el estudio ISAAC III, ciudad muy cercana a Salamanca y con características muy parecidas.

Se han publicado recientemente los primeros datos globales de prevalencia de síntomas de asma de la primera fase del estudio GAN, llevado a cabo durante los periodos escolares 2015-2020, tanto a nivel nacional e internacional (44,68), que se pasan a discutir a continuación para el grupo de 13-14 años.

En España han sido seis los centros participantes, esta vez sin la participación de Valladolid (Cartagena, Bilbao, Cantabria, La Coruña, Pamplona y Salamanca). Salamanca, junto con Pamplona, es la única zona de interior incluida en esta primera fase del estudio, probablemente con unas características geográficas y climáticas distintas a las ciudades que se sitúan en la costa, además Salamanca es el único centro que ha incluido población rural además de la urbana.

La prevalencia global de sibilancias recientes ha sido del 15.3% para el grupo de 13-14 años, con variaciones geográficas que oscilan desde un 19.0% en Bilbao, hasta un 10.2% en Cartagena (44). Por tanto, a nivel global en España, en los últimos veinte años se ha observado un aumento porcentual de la prevalencia de sibilancias recientes de hasta 4.7 puntos en el grupo de los adolescentes (35,44). Cabe destacar que ha disminuido la participación de los centros de la costa mediterránea en el estudio GAN España, siendo Cartagena su única representante y además es el único centro en mantener un dato similar de prevalencia, de nivel leve-moderado, característica de las ciudades de la costa del Mar Mediterráneo. Esto que podría indicar una estabilización en el área mediterránea que tuviera relación con la diferencias climáticas (humedad relativa al aire libre, variación anual de temperatura) y aumento de horas de exposición solar (69–72). Sin embargo, el resto de los centros han arrojado prevalencias mayores y se siguen manteniendo las variaciones geográficas, siendo más prevalentes las sibilancias recientes en los adolescentes que habitan en la cornisa cantábrica y fachada atlántica de nuestro país. Mención especial merece los datos de Pamplona que han duplicado sus cifras (8.0% vs 16.9%) (44) aunque no sea una ciudad costera.

Por tanto, el estudio GAN España confirma que el asma sigue siendo una patología muy frecuente y con una prevalencia de sibilancias recientes al alza en el grupo de 13-14 años con respecto a la descrita en el estudio ISAAC-III 2001-2002 y que la sitúa en nivel intermedio a escala internacional, pero manteniéndose altas las prevalencias en aquellos centros GAN que mostraron cifras elevadas en ISAAC-III. Aunque este aumento de la prevalencia de asma en los adolescentes pueda ser explicado por la menor participación tanto del número de centros españoles como de la representación de la costa

mediterránea, es probable que se trate de un aumento real, ya que Pamplona ha participado en ambos estudios y ha pasado de tener una prevalencia baja a intermedia (44). Por otro lado, la prevalencia de sibilancias recientes en Salamanca ha sido la menor, después de Cartagena, hecho que podría confirmar que vivir en la zona de interior es *per se* un factor protector independiente (69).

Según los datos globales del GAN a nivel internacional, la prevalencia de sibilancias recientes fue del 11.1%, detectándose una variabilidad del 12.2% que fue atribuida a diferencias entre centros según el análisis multivariante (73). Al comparar la prevalencia con nuestro centro Salamanca (14.7%) también es mayor a la global en ISAAC-III (12.2%) (74). Llama la atención que esta tendencia ascendente de la prevalencia de sibilancias recientes encontrada en España no coincida con los datos globales a escala mundial, hecho que puede estar justificado por la menor participación de centros en general (233 en ISAAC III, 63 en la primera fase del GAN) y concretamente a la escasa inclusión de centros de habla inglesa cuyas prevalencias eran mayores; al contrario de lo que ha sucedido en España donde ha habido más participación de los centros que presentaban prevalencias más altas en el estudio ISAAC, los de la cornisa cantábrica y atlántica norte. Por lo tanto, estos datos podrían cambiar cuando se vayan sumando países de habla inglesa en fases siguientes del GAN. Sin embargo, al estratificar los distintos centros del mundo según el ingreso nacional bruto (73), se ha detectado una estabilización de la prevalencia en los países de ingreso medio-alto (11.7%, que por otro lado, son los que han participado con mayor número de centros) y en los de ingreso alto (13.3%); mientras que la prevalencia ha aumentado en los de ingreso medio-bajo y por el contrario ha disminuido en los de ingreso bajo (8.0%) (68,73). Habitualmente, en los países de ingresos bajos las condiciones de higiene son peores mientras que el contacto con los animales de granja es más frecuente, por lo que su población debe estar expuesta a mayor concentración y diversidad de agentes infecciosos que pueden protegerles de la atopia y el asma y por tanto tener menor carga de enfermedades alérgicas (75,76).

En cuanto al sexo, en nuestro trabajo se describe un claro predominio del sexo femenino con respecto al masculino en la prevalencia de sibilancias recientes, con una diferencia porcentual de 4 puntos, siendo la mayor diferencia detectada

entre los centros españoles del GAN. Estos datos de prevalencia son congruentes con lo publicado previamente en el estudio ISAAC (35,40) y se reafirman con los datos globales del GAN, tanto en España (44) como a nivel internacional (73). Sin embargo, en nuestro trabajo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas y ser mujer adolescente no supuso un mayor riesgo de presentar sibilancias con respecto a los hombres, lo que coincide con los datos de ISAAC España y difiere con los datos globales del GAN para el mismo grupo de edad, en los que ser varón se comporta como un factor protector.

La razón por la que el asma sea más prevalente en los varones en los primeros años de la vida y que esta relación se invierta en la adolescencia y adultez, donde es más frecuente en las mujeres, aún no está clara, pero diferentes estudios han afirmado que la influencia de las hormonas sexuales están involucradas (77–79).

1.2. Prevalencia de asma grave

Históricamente, la nomenclatura del asma grave ha sido confusa, los criterios diagnósticos y las recomendaciones para su control han variado mucho a lo largo del tiempo entre las principales guías y protocolos, hecho que ha dificultado el estudio de la prevalencia del asma grave en pediatría, su correcto diagnóstico y la elección de la mejor estrategia terapéutica en el paciente pediátrico con esta enfermedad (80,81).

Como se señala en la primera parte del manuscrito, conviene distinguir el concepto de gravedad del control del asma (82). El asma infantil es una enfermedad muy variable en el tiempo, pudiendo incluso variar a lo largo del año, lo que dificulta aún más su clasificación.

Para facilitar una caracterización estandarizada de los pacientes que requieren una atención especial y contribuir a una estimación precisa de la prevalencia del asma grave, en 2009, la OMS propuso una nueva definición. El objetivo fue acordar un enfoque internacional común, en el que el asma grave se definiera según el nivel de control clínico actual, y el riesgo futuro, tanto de presentar eventos adversos a medicamentos, como exacerbaciones graves frecuentes y/o

morbilidad crónica (incluyendo deterioro de la función pulmonar o reducción del crecimiento pulmonar en niños). Según esta definición, el asma grave se clasifica en tres grupos: asma grave no tratada (debido a un tratamiento no disponible o inasequible), asma grave difícil de tratar (debido a factores agravantes como exposiciones ambientales, comorbilidades, mala adhesión), y asma grave resistente al tratamiento. El último subtipo incluye: asma insuficientemente controlada a pesar del nivel más alto de tratamiento recomendado (asma refractaria y asma resistente a los corticoesteroides); y, asma cuyo control sólo se puede mantener con el nivel más alto de tratamiento recomendado (83).

El reciente documento de consenso elaborado por 6 sociedades científicas pediátricas relacionadas con el asma en niños y adolescentes, agrupadas bajo el acrónimo “regAp” (red española de grupos de trabajo sobre Asma en pediatría), trata de dar una visión práctica y consensuada sobre el asma grave pediátrica centrada en su definición y nivel de control. Considera “asma grave” cuando se produce una considerable afectación de la calidad de vida pese a seguir adecuadamente el tratamiento, o cuando para conseguir el control se precisa un tratamiento que puede tener efectos adversos así como cuando el asma resulta difícil de controlar a pesar de un correcto cumplimiento (4). La GEMA, en su última edición, establece la gravedad, una vez iniciado el tratamiento, en función de la medicación necesaria para mantener al niño bien controlado. Así, el paciente que requiera un escalón de tratamiento 5 o 6 de la GEMA tendrá un asma grave y 5 en el caso de la GINA (1).

El estudio ISAAC definió como “síntomas de asma grave” a aquellos que en los últimos 12 meses habían padecido: al menos 4 ataques de sibilancias; o al menos 1 despertar nocturno/semana por sibilancias; o sibilancias que limiten el habla y en la Fase III (2003) encontró una prevalencia mundial de asma grave de 4.9% del total para el grupo de 6-7 años y de 6.9% para el grupo de 13-14 años (43.3% de los sibilantes recientes) con diferencias según áreas geográficas (**Figura 22**) (38).

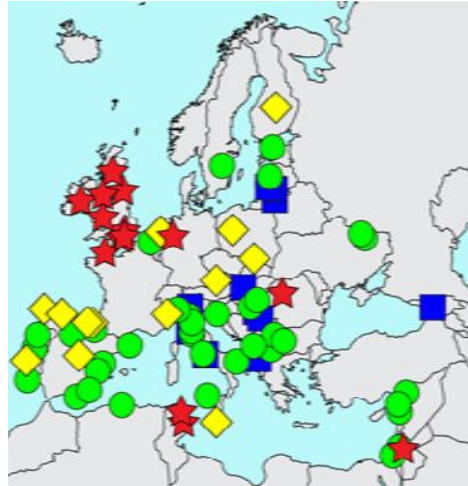


Figura 22. Mapa de prevalencia de síntomas de asma grave en los niños de 13-14 años según los datos globales de ISAAC-III. Los cuadrados azules representan una prevalencia menor al 2.5%; los círculos verdes de 2.5-5%; los diamantes amarillos de 5-7.5%; y las estrellas rojas por encima del 7.5% (38).

Otros estudios más recientes, constatan prevalencias de asma grave en la infancia muy dispares en función de distintas variables, pudiendo afectar hasta a un 5-10% de los niños asmáticos (4). Concretamente, en España, en 2014 se publica el trabajo de Plaza-Martín et al. (84), estudio transversal bifásico, multicéntrico, realizado en 30 hospitales españoles con unidades de neumología y alergia pediátrica en niños de 6-14 años en el que se determinó que la prevalencia de asma grave según criterio médico fue del 8.8% en los niños de 6-14 años y de estos, el 24.2% presentaba asma grave difícil control.

Paralelamente, en Europa, el grupo sueco de Nordlund et al. (85) estudió la prevalencia de asma grave en la cohorte de nacimiento BAMSE (incluyó 4089 neonatos durante 1994-1996) según la definición de la OMS y la información del registro sueco de medicamentos prescritos (asma que precisa tratamiento continuado con corticoides inhalados y beta-2 de agonistas de acción prolongada, según la información del registro sueco de medicamentos recetados, para prescripciones de al menos 800 mg de budesonida al día o equivalente), y concluyó que la prevalencia de asma grave a los 12 años de edad fue del 11%.

En nuestro trabajo, para el estudio de la gravedad del asma se ha utilizado la variable “síntomas de asma grave” en los últimos 12 meses, siguiendo la misma definición que en el estudio ISAAC (62). La prevalencia en nuestro estudio (6.5%) ha sido similar para el mismo grupo de edad a la global descrita en

ISAAC-III a nivel mundial pero considerablemente superior a la que presentó Valladolid (4.1%) y España (4.7%) en 2001-2002 respectivamente (38,44) como puede verse representado en la **Figura 23**. Dado que el asma grave en edad infantojuvenil puede pasar a ser la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en adultos, es crucial reducir la carga de los síntomas de asma grave en niños (68).

Recientemente se han publicado los resultados de la Fase I del GAN y se ha detectado una prevalencia de síntomas de asma grave en los últimos 12 meses en España del 7.0% y a nivel mundial fue del 5.2% (44,73). Existe una discrepancia, aunque sutil, en el dato de la prevalencia de asma grave en el centro de Salamanca entre el 6.5% según Marín-Cassinello et al. (74) y el 5.9% según Bercedo et al. (44) y García-Marcos et al. (73) en los recientes datos globales publicados del GAN a nivel nacional e internacional respectivamente. A pesar de utilizar la misma definición de síntomas de asma grave recientes, en el primer caso se ha aplicado sobre el total de la muestra; y en la segundo, sobre los que cumplieron la condición de haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses, siendo el denominador común en ambos (207/3485 vs 228/3485).

La menor participación de aquellos centros de la costa del mediterráneo y de la zona interior en esta primera fase del estudio GAN en nuestro país, que eran los que presentaban menores tasas de prevalencia de asma grave en el ISAAC-III, podría justificar este aumento de prevalencia en el GAN España. Sin embargo, que el centro Pamplona, participante en ambos estudios, haya duplicado sus datos, justifica el aumento significativo de la prevalencia que ha presentado el grupo de los adolescentes en España en los últimos 20 años. Estos datos reflejan un escaso control de síntomas de asma.

Algunos estudios indican que la principal causa del mal control del asma es la falta de cumplimiento terapéutico, ya sea por una mala adhesión al tratamiento o por el uso incorrecto de la técnica de administración de los fármacos inhalados. De toda la franja etaria, la adolescencia es la que presenta mayor incumplimiento del tratamiento, con mayor frecuencia, niegan la gravedad de sus síntomas y la necesidad de un tratamiento regular (54). Una de las hipótesis que justifiquen este aumento de prevalencia de síntomas de asma entre los adolescentes puede estar en relación con el cambio de estilo de vida en los últimos treinta años,

siendo ahora más sedentaria que antes, con menor condición física y frecuencia de actividad física así como un mayor tiempo de exposición a pantallas (86). En esta línea, un reciente estudio ha demostrado que el uso del móvil en el manejo del paciente con asma puede mejorar la adhesión al tratamiento y control de la enfermedad con respecto al manejo tradicional (87), por lo que sería de gran utilidad implementar su uso en los adolescentes, grupo poblacional conocedor de esta tecnología, siendo de interés la creación de una aplicación móvil de uso universal que permita llevar un registro de los síntomas y el uso de su tratamiento de alivio y controlador.

Más controversia presenta la tendencia descendente de los síntomas de asma grave a nivel mundial, que habría que cuestionarla, por la significativa menor participación en el estudio GAN (233 centros de 97 países en ISAAC-III; 63 centros de 25 países en GAN-I) y además hay que subrayar el llamativo descenso de la participación de los centros de habla inglesa que eran los que elevaban la prevalencia al presentar datos más elevados, como ya se ha señalado en el apartado anterior. De los 20 centros de habla inglesa que participaron en el estudio ISAAC-III, procedentes de 8 países distintos (Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido, entre otros), sólo Australia (Auckland) ha participado en esta primera fase del estudio GAN.

En cuanto al sexo, la prevalencia de síntomas de asma grave sigue siendo mayor en las mujeres, por lo que esta tendencia se mantiene estable en los últimos treinta años (44).

1.3. Prevalencia de asma diagnosticada por un médico

Los cuestionarios son una herramienta útil para la recolección de datos clínicos pues son costo-eficientes y permiten recoger información desde la propia perspectiva del paciente, pero pueden presentar problemas en la práctica diagnóstica pues generan una amplia variabilidad de la percepción de síntomas debida a los sesgos de autoselección y recuerdo (66). La sensibilidad y especificidad no son elevadas, de ahí que sean necesarios otros estudios complementarios como la medición de la HRB, la cual presenta una gran especificidad aunque una baja sensibilidad (88). En cualquier caso, la validez de

los cuestionarios de síntomas compatibles parece razonablemente demostrada al haber sido comparados con la medición de la hiperreactividad bronquial (67) para establecer el diagnóstico de asma sin que se haya demostrado una superioridad diagnóstica para estudios epidemiológicos con la utilización de pruebas complementarias (89) y la aplicación masiva de estos estudios epidemiológicos es lo que permite la comparación de diversos centros entre ciudades y países del mundo, donde no siempre es tan fácil el acceso a pruebas complementarias de diagnóstico (44).

El GAN ha propuesto estudiar la prevalencia de diagnóstico de asma a través del estudio de dos variables. En ninguna de las fases del estudio ISAAC se estudió de forma específica la prevalencia de “haber tenido asma confirmada por un médico”, por lo que no podemos comparar esta nueva variable introducida en el estudio GAN con los anteriores del ISAAC. Aunque en el trabajo de Salamanca no se ha profundizado en el estudio de la variable “asma alguna vez”, sí se ha estudiado la prevalencia de este concepto, lo que nos permite comparar esta variable con las obtenidas en la Fase III del estudio ISAAC.

La prevalencia de asma alguna vez en la provincia de Salamanca (19.1%) es considerablemente más elevada que la detectada en 2002 en la Fase III del ISAAC tanto a nivel internacional (12.6%) como a nivel nacional (13.9%) y en Valladolid (12.4%) (38). Los datos globales publicados hasta la fecha por el estudio GAN sobre prevalencia de diagnóstico de asma, han sido sólo en relación con la variable de “asma alguna vez”, no para la de “diagnóstico de asma confirmada por un médico”. La prevalencia de diagnóstico de asma alguna vez en Salamanca es similar a la nacional (21.3%) mientras que duplica a la total en el GAN internacional (10.5%), sin embargo, se aproxima a nuestros datos cuando es comparada con la determinada en los países de ingresos altos (17.6%). Recientemente, un estudio analiza la prevalencia de asma en una muestra de 1222 adolescentes de 12-17 años escolarizados en 3 regiones de Portugal (90) empleando el cuestionario de síntomas respiratorios de ISAAC y reportan una prevalencia de asma alguna vez del 8.9%, cifra muy inferior a la nuestra; si bien, entre los adolescentes que no tenían asma había una alta prevalencia de síntomas relacionados con la enfermedad, lo que podría

interpretarse como que un porcentaje no despreciable de adolescentes tiene asma y no está diagnosticado.

En el estudio GAN de Salamanca, la confirmación diagnóstica de asma por un médico es inferior (14.0%) a la de haber tenido asma alguna vez (19.1%). Aunque Salamanca no participó en el estudio ISAAC y no podemos comparar nuestros datos, podemos hacerlo con los datos globales obtenidos para “asma alguna vez”. Teniendo en cuenta que las sibilancias recientes en Salamanca presentan un dato similar al mundial en la Fase III, parece indicar que cada vez se diagnostica mejor el asma, aunque su confirmación médica es aún menor a la deseada.

En cuanto al sexo, igual que lo reportado en ISAAC-III España y GAN Fase I a nivel nacional e internacional, la prevalencia de diagnóstico de asma alguna vez es mayor en los hombres, con respecto a las mujeres (35,44,91), si bien, en nuestro estudio estas diferencias no fueron significativas (74).

Es difícil comparar los datos de prevalencia de diagnóstico médico de asma de nuestro estudio con otros que hayan utilizado distinta metodología o distintos indicadores de asma con otros indicadores. Es importante reseñar que, la atención pediátrica a la población infantil se ha desarrollado de manera heterogénea en los distintos países. El tipo de asistencia es pública en más del 80% de los países de la Unión Europea, y hay básicamente 3 modelos, en España está a cargo fundamentalmente de médicos pediatras como también ocurre en Grecia; pero no así por ejemplo en Reino Unido o Portugal que se realiza por médicos generalistas y médicos de familia. Para otros países, la asistencia se ejerce de forma combinada entre pediatras y médicos generalistas, como ocurre en Francia o Italia (92). Según se ha revisado previamente, el pediatra es el profesional médico más adecuado en la atención primaria en los países desarrollados y se ha mostrado con una mayor capacidad de resolución para enfermedades de gran prevalencia como el asma lo que supone una gran ventaja para la población infantil. Por tanto, este es otro aspecto a tener en cuenta a la hora de analizar las diferencias de prevalencia entre países.

En España, los niños y adolescentes con sospecha de enfermedad alérgica y/o asma en el sistema público de salud pueden ser derivados por su pediatra de atención primaria a las unidades de neumología y alergia donde son atendidos

por pediatras capacitados en dichas áreas, neumólogos o alergólogos. En este sentido, la Sociedad Española de Alergología llevó a cabo un estudio epidemiológico, “Alergológica” 1992 con 2 ediciones posteriores (Alergológica 2005 y Alergológica 2015) basada en una misma metodología con el objetivo de estudiar la prevalencia de diagnóstico de las enfermedades alérgicas en las primeras visitas atendidas en distintas unidades de alergia de nuestro país en población pediátrica (<15 años) y adulta. En la última edición de 2015, hubo una menor participación (n = 481 pacientes, < 15 años), el asma bronquial fue la segunda enfermedad alérgica en frecuencia, y su prevalencia fue del 30.2% en 2015, inferior a la de 2005 (93). Las pruebas que utilizaron para el diagnóstico fueron: la espirometría (73.4%), pruebas cutáneas (88.5%), IgE específica (47.5%). Este estudio se ha realizado en el marco de la Atención Especializada en una muestra de población con alta sospecha de enfermedad alérgica, muy diferente al escenario de nuestro estudio que sigue una metodología estandarizada en un estudio de base poblacional escolar en la que todos los participantes a priori tienen la misma probabilidad de tener o no la enfermedad estudiada. Por ello, es lógico que la prevalencia de enfermedad haya sido mayor que en el estudio de prevalencia realizado en Atención Especializada.

En síntesis, dado que el mayor aumento de prevalencia en España se observa para los síntomas de asma grave y asma “alguna vez” y no tanto para las sibilancias recientes (44), llama la atención que, a pesar de haber mejorado el diagnóstico de asma, existe una elevada prevalencia de asma no controlado y por tanto habría que resaltar la importancia de mejorar la educación para la salud en asma en la población adolescente, para conseguir optimizar su manejo y adhesión al tratamiento. No obstante, es importante tener en cuenta que la comparación con el estudio ISAAC, puede prestar a confusión y las diferencias encontradas deberse a un sesgo por la marcada diferencia de participación entre ambos estudios (**Figura 23**), siendo mucha menor en el actual y con menor representación de las áreas de la costa mediterránea y de la zona interior que eran las que entonces presentaron cifras menores de prevalencia con respecto a las que sí han participado ahora en el GAN y presentaban cifras elevadas que siguen manteniendo y al alza del presente estudio como es la cornisa atlántica del norte y la cantábrica.

En cuanto al sexo, en nuestro estudio llama la atención la disociación clínico-diagnóstica encontrada en las mujeres, pues a pesar de tener mayores prevalencias de síntomas y gravedad del asma, la prevalencia de asma diagnosticada por un médico es menor con respecto a los hombres, similar a lo reportado en los datos GAN internacional (91). Este hecho plantea la posibilidad de que exista un infra diagnóstico en las mujeres con el consiguiente peor manejo y control de la enfermedad, lo que obligaría a investigar las posibles causas subyacentes a estas diferencias, como pueden ser las fisiológicas y psíquicas propias de la pubertad y con ello plantear programas específicos que permitan paliarlas y alcanzar una mejor tasa de diagnóstico en los adolescentes con independencia del sexo. Esta disociación clínica-diagnóstica detectada en la mujer adolescente ha sido sobre todo descrita en estudios epidemiológicos de corte transversal, los más ampliamente realizados, sin embargo, estudios prospectivos apoyan la hipótesis de una mayor incidencia de sibilancias y asma en mujeres tras la pubertad (94). Para estudiar estas diferencias por sexo en la prevalencia y gravedad del asma en la pubertad, sería de interés investigar en poblaciones más grandes y de manera prospectiva.

En el siguiente gráfico (**Figura 23**) se representa la comparativa de la prevalencia de síntomas de asma según los estudios ISAAC-Fase III y GAN Fase I.

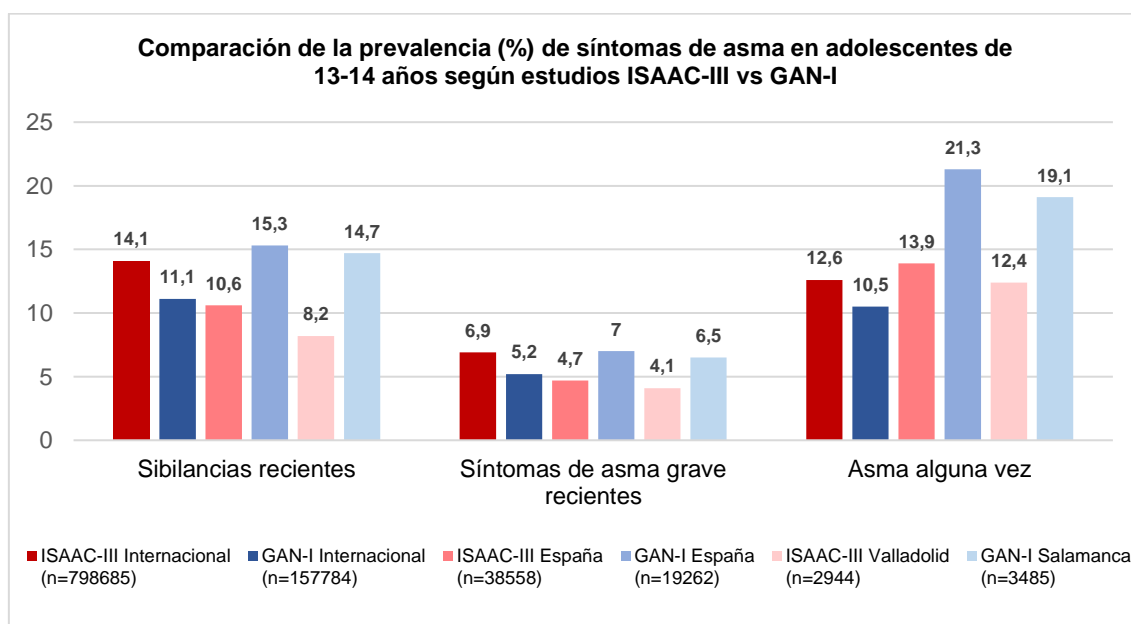


Figura 23. Comparativa de la prevalencia de síntomas y diagnóstico de asma en los adolescentes de 13-14 años en el estudio ISAAC-III vs GAN-I.

2. Concordancia de la prevalencia de asma entre ambos cuestionarios e influencia del sexo

La realización del video-cuestionario era opcional, y adicional al cuestionario escrito en el estudio GAN para el grupo de adolescentes de 13-14 años. Se compararon las respuestas referidas a los últimos 12 meses con las preguntas equivalentes del cuestionario escrito: sibilancias recientes (pregunta 2); sibilancias relacionadas con el ejercicio (pregunta 15), sibilancias que despiertan por la noche (pregunta 4), tos nocturna que despierta por la noche (pregunta 16), sibilancias que limiten el habla, que hace alusión a crisis de asma grave (pregunta 5). Los centros españoles que han participado en la Fase I del GAN España han incluido ambos cuestionarios, a diferencia del GAN internacional en el que de los 63 centros participantes, sólo 35 han aportado el video-cuestionario (44,73).

En el estudio GAN Salamanca, las prevalencias fueron mayores en el cuestionario escrito para todos los síntomas de asma excepto para las sibilancias que limitan el habla (**Figura 21**). Y la concordancia entre las preguntas del cuestionario escrito y dirigido por video fue razonable, similar a las Fase I y III de ISAAC (29,38,95). El mayor nivel de concordancia fue moderado y lo obtuvo las sibilancias recientes, seguida de sibilancias alguna vez, mientras que fue débil para el resto de preguntas siendo la tos nocturna la que peor concordancia presentó, datos similares a la Fase I del GAN internacional (91). Estos resultados han sido similares a lo descrito en estudios previos (34,96).

Además de estudiar la concordancia de síntomas de asma entre ambos cuestionarios para el total de la muestra, nuestro estudio aporta la novedad de haberla analizado estratificando por sexo y como se presentaba en la **Tabla 4**, llama la atención que existe una mayor concordancia en las respuestas entre ambos cuestionarios en las mujeres con diferencias estadísticamente significativas para las variables sibilancias relacionadas con el ejercicio, sibilancias nocturnas y sibilancias que limitan el habla. Según lo revisado en la literatura y hasta dónde llega nuestro conocimiento, esta concordancia no se ha estudiado según sexo en los trabajos previos de ISAAC ni en los recientes datos globales publicados del GAN.

3. Fortalezas y debilidades del estudio

Entre sus fortalezas cabe destacar el haber podido reclutar la muestra recomendada en la metodología del estudio GAN, obteniéndose una tasa de participación muy satisfactoria (95.01%) y ligeramente superior a la global descrita en la Fase III para nuestro país (88.5%) (43). La similitud en la tasa de participación y el uso de la misma metodología permite asumir que las prevalencias obtenidas sean comparables con los estudios previos (97). Además, el estudio llevado a cabo según la metodología estandarizada del GAN, similar a la diseñada para las Fases I y III del ISAAC, nos ha permitido por primera vez en la provincia de Salamanca analizar, a través de cuestionarios autocompletados, la prevalencia de diversos síntomas relacionados con el asma (sibilancias en reposo, con el ejercicio, por la noche; tos nocturna), su gravedad (sibilancias graves recientes, sibilancias que limiten el habla, visitas no programadas a su médico o a urgencias, así como la tasa de hospitalizaciones a causa de los síntomas relacionados con el asma), la prevalencia de diagnóstico de asma y el análisis de factores asociados, permitiendo comparar los datos con los estudios ISAAC y GAN a nivel nacional e internacional. Además, Salamanca ha sido el único de los centros españoles que ha aportado población mixta, al incluir la zona rural.

Por último, mencionar como fortaleza, la novedad que aporta nuestro estudio al analizar la influencia del sexo en la concordancia entre las respuestas de ambos cuestionarios, no estudiada hasta la fecha en los estudios ISAAC ni GAN.

Las limitaciones del estudio se comentan a continuación. Se trata de un estudio descriptivo, transversal llevado en la población escolarizada. La puesta en marcha del estudio, así como el período del trabajo de campo se demoró más del tiempo deseado debido a los cada vez más requisitos ético-legales requeridos a la hora de hacer estudios en la comunidad educativa (68) y también debido a los exámenes frecuentes y los periodos vacacionales de los alumnos, hechos que alargaron más de un año el periodo de estudio. Al menos la mitad de la recogida de datos se realizó antes de la época polínica, como era recomendado por la normativa del estudio GAN (62). En este estudio, igual que en las Fases I y III del estudio ISAAC no se dispone de medidas objetivas de

enfermedad, por lo que la valoración de los síntomas de asma depende exclusivamente de la percepción de los adolescentes.

La principal limitación del estudio GAN en la Fase I con respecto al estudio ISAAC ha sido la menor participación y representación de países de habla inglesa a nivel mundial y concretamente en España de centros pertenecientes a la costa mediterránea y la zona de interior, pues los primeros presentaban las mayores tasas de prevalencia de síntomas y gravedad de asma y los segundos las menores, hecho que ha dificultado la comparación de los datos globales de prevalencia.

Además, al tratarse de un estudio descriptivo, no se ha podido determinar la causalidad entre las variables, pero el cálculo de las medidas de asociación (OR) ha permitido establecer qué variables de riesgo han sido más relevantes y cuáles merecería la pena tomar en consideración para futuras investigaciones con otros estudios diseñados para tal objeto como son los de tipo analítico.

VI. Conclusiones



Conclusiones

1. La prevalencia de sibilancias recientes y de asma grave en los adolescentes de Salamanca es inferior a la media nacional, aunque superior a la descrita a nivel internacional en la Fase I del estudio GAN.
2. El sexo influye en la prevalencia de asma en los adolescentes de Salamanca. Las sibilancias recientes, el asma grave y la asistencia sanitaria son más prevalentes en las mujeres, aunque el diagnóstico de asma confirmado por un médico es mayor en los hombres.
3. Nuestro estudio aporta la novedad de analizar la influencia del sexo en la concordancia entre las respuestas al cuestionario escrito y al video-cuestionario. Se constata que la prevalencia de asma es mayor en las mujeres en ambos cuestionarios.
4. Se han obtenido los datos basales sobre prevalencia de asma en la población adolescente de Salamanca, lo que nos permitirá valorar su tendencia en el futuro.

VII. Bibliografía



Bibliografía

1. GEMA 5.2, 2022, Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. Disponible en: www.gemasma.com
2. Larenas-Linneman D, Salas- Hernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete- Rodríguez EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. Rev Alerg Mex. 2021;68(1):S1-122.
3. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(1):17-35.
4. Moral L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzón NM, Pérez García MI, et al. Asma en Pediatría: consenso REGAP. An Pediatr. 2021;95(2):125.e1-125.e11.
5. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2012;67(8):976-97.
6. Álvarez F, García M. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. Ped Integr. 2021;XXV(2):56-66.
7. Custovic A, Henderson J, Simpson A. Does understanding endotypes translate to better asthma management options for all? J Allergy Clin Immunol. 2019;144(1):25-33.
8. Deliu M, Belgrave D, Sperrin M, Buchan I, Custovic A. Asthma phenotypes in childhood. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(7):705-13.
9. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):564-70.
10. London SJ, James Gauderman W, Avol E, Rappaport EB, Peters JM.

- Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology*. 2001;12(5):577-83.
11. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-75.
 12. Oksef C, Granell R, Haider S, Fontanella S, Simpson A, Turner S, et al. Distinguishing wheezing phenotypes from infancy to adolescence: A pooled analysis of five birth cohorts. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(7):868-76.
 13. Silvio Payaslian. Asma: introducción, epidemiología y conceptos. *Rev Arg Med*. 2022;10(1):S5-9.
 14. Yawn BP, Han MLK. Practical Considerations for the Diagnosis and Management of Asthma in Older Adults. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(11):1697-705.
 15. Martin JG, Panariti A. Fenotipos del asma, ¿son importantes?. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(4):177-9.
 16. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol*. 2018;31(2):44-55.
 17. Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(1):54-63.
 18. Rodríguez-Martínez CE, Melo-Rojas A, Restrepo-Gualteros SM, Sossa-Briceño MP, Nino G. Validation of the Spanish version of the childhood asthma control test (cACT) in a population of Hispanic children. *J Asthma*. 2014;51(8):855-62.
 19. Hernández V. Estudios epidemiológicos: tipos, diseño e interpretación. *Enferm inflam Intest dia*. 2017;16(3):98-105.
 20. Dubovyi A, Chelimo C, Schierding W, Bisyuk Y, Camargo CA, Grant CC. A systematic review of asthma case definitions in 67 birth cohort studies.

- Paediatr Respir Rev. 1 de marzo de 2021;37:89-98.
21. Canova C, Cantarutti A. Population-Based Birth Cohort Studies in Epidemiology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1-6.
 22. Delgado Rodríguez M. Discordancias entre los estudios de ámbitos hospitalario y comunitario cuando evalúan la misma pregunta de investigación. *Gac Sanit*. 2002;16(4):344-53.
 23. Palomeras Vilches A, Ferrer Pla R, Vila Pablos C, Buñuel Álvarez JC, 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. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008;10:67-80.
 24. Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38(2):83-7.
 25. García-Marcos L. Observatorio del Estudio ISAAC: España [Internet]. Respirar - To Breathe. 2014 [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.respirar.org/index.php/respirar/novedades/39-respirar/186-observatorio-del-estudio-isaac-espana>
 26. Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Björkstén B, Robertson C, 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.
 27. Fuso L, De Rosa M, Corbo G, Valente S, Forastiere F, Agabiti N, et al. Repeatability of the ISAAC video questionnaire and its accuracy against a clinical diagnosis of asthma. *Respir Med*. 2000;94:397-403.
 28. Shaw RA, Crane J, Pearce N, Burgess CD, Bremner P, Woodman K, et al. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:561-8.
 29. 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.

30. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele 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.
31. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Suarez-Varela MM, Garrido JB, Hernandez GG, Gimeno AM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9–12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1 de septiembre de 2005;16(6):471-7.
32. 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.* 2008;37:573-82.
33. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, ISAAC Steering Committee. 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.
34. Aguinaga I, Arnedo A, Bellido J, Guillén F, Suárez-Varela MM. 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.* 1999;112:171-5.
35. Carvajal-Ureña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales M, García N, Batlles-Garrido J et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(12):659-66.
36. García-Marcos L, Blanco Quirós A, García Hernández G, Guillén-Grima F, González Díaz C, Carvajal Ureña I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2004;59(12):1301-7.
37. Pellegrini Belinchón FJ. Epidemiología de las sibilancias en el primer año

- de vida. Estudio multicéntrico [Tesis doctoral]. Universidad de Salamanca; 2011.
38. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, 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.
 39. Ferrante G, La Grutta S. The burden of pediatric asthma. *Front Pediatr*. 2018;6:186.
 40. 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.
 41. Asher I, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, 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;368:733-43.
 42. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang CY, 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):1601-5.
 43. 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.
 44. Bercedo Sanz A, Martínez-Torres A, González Díaz C, López-Silvarrey Varela Á, Pellegrini Belinchón FJ, Aguinaga-Ontoso I, et al. Prevalencia y evolución temporal de síntomas de asma en España. Estudio Global Asthma Network (GAN). *An Pediatría*. 2022;97(3):161-71.
 45. 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;74(3):145-53.
46. Crespo MP. El impacto del asma en la infancia y la adolescencia. En: *Curso de Actualización Pediatría 2013 AEPap* ed. Exlibris E. Madrid; 2013. p. 257-65.
 47. *The Global Asthma Report 2018*. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network. 2018.
 48. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, Bateman ED, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet.* marzo de 2021;397(10277):928-40.
 49. Jiménez Boraita R, Arriscado Alsina D, Gargallo Ibort E, Dalmau Torres JM. Quality of life related to health and habits: Differences between adolescents in rural and urban environments. *An Pediatr.* 2022;96(3):196-202.
 50. Hidalgo Vicario MI. Desarrollo durante la adolescencia. Aspectos físicos, psicológicos y sociales. *Pediatr Integr.* 2017;XXI(4):233-44.
 51. Hidalgo Vicario M, Rodríguez Molinero L. La adolescencia. Situación epidemiológica. Patología más frecuente. La transición. *Pediatría Integr.* 2022;XXVI(4):200-13.
 52. ESTUDES 2021. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España, 1994-2021. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. 2021.
 53. *Health for the World's Adolescents. A second chance in the second decade*. World Health Organization. 2014.
 54. Benítez Maestre A, Molina Ruiz W, Camps Rubiol T. Aspectos psicológicos del asma infantil. *Rev Pediatría Atención Primaria.* 2005;7(2):137-49.
 55. Yeatts K, Johnston Davis K, Peden D, Shy C. Health consequences associated with frequent wheezing in adolescents without asthma diagnosis. *Eur Respir J.* 2003;22:781-6.

56. Ferrante G, La Grutta S. Reasons for inadequate asthma control in children: An important contribution from the «French 6 cities study». *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(1):23.
57. Rodríguez de la Cruz D. Estudio del contenido polínico en la atmósfera de la ciudad de Salamanca y su relación con los parámetros climatológicos y los cuadros clínicos de alergia [Tesis doctoral]. Universidad de Salamanca; 2008.
58. Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Senent CJ, editores. *El Libro De Las Enfermedades Alergicas*. 2ª edición. Bilbao: Fundación BBVA; 2021.
59. Anero Bartolomé MT, Carabias Martín F, Carretero Anibarro P, Cordón Marcos C, Cuesta Herranz C, De Castro Alfageme S, et al. *Aerobiología y polinosis en Castilla y León*. Junta de C. Castro Alfageme S, Fernández González D, editores. 2008.
60. Conoce Castilla y León. Geografía y población [Internet]. 2022 [citado 5 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://conocecastillayleon.jcyl.es/web/es/geografia-poblacion/poblacion.html>
61. Sara López Pérez, Ayuso MÁC. *Tráfico y calidad del aire urbano en Castilla y León*. 2021.
62. Ellwood P, Asher M, Ellwood E, The Global Asthma Network Steering Group. *The Global Asthma Network Manual for Global Surveillance: prevalence, severity and risk factors*. 2015.
63. 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.
64. López de Ullibarri Galparsoro I PFS. Investigación: Medidas de concordancia: el índice de Kappa Medidas de concordancia: el índice de Kappa. *Cad Aten Primaria.* 1999;169-71.
65. Dominguez-Lara SA. El odds ratio y su interpretación como magnitud del

- efecto en investigación. *Educ Médica*. 2018;19(1):65-6.
66. Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax*. 2001;56:406-11.
 67. 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.
 68. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*. 2021;398(10311):1569-80.
 69. 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;53:53-60.
 70. 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*. julio de 2004;61(7):609-15.
 71. 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;57:775-84.
 72. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Fernández-Espinar JF, Bercedo-Sanz A, Aguinaga-Ontoso I, González-Díaz C, et al. Sunny hours and variations in the prevalence of asthma in schoolchildren according to the International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) Phase III in Spain. *Int J Biometeorol*. mayo de 2011;55(3):423-34.
 73. García-Marcos L, Innes Asher M, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang C-Y, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022;2102866.

74. Marín-Cassinello A, Vega-Hernández MC, Lumbreras-Lacarra B, De Arriba-Méndez S, Pellegrini-Belinchón J. Prevalence of symptoms, severity and diagnosis of asthma in adolescents in the Province of Salamanca, Spain: Global Asthma Network (GAN) Phase I. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(5):106-12.
75. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Phil D, et al. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(8):701-9.
76. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*. 2017;18(10):1076-83.
77. Wei J, Gerlich J, Genuneit J, Nowak D, Vogelberg C, Von Mutius E, et al. Hormonal factors and incident asthma and allergic rhinitis during puberty in girls. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;115(1):21-27e2.
78. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The roles of sex hormones in the course of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4660.
79. Jerzy L, Rafal D, Jozef M, Bogdan W, Krzysztof P, Tadeusz P, et al. The prevalence of allergic diseases in Poland-the results of the PMSEAD study in relation to gender differences. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(5):757-62.
80. Plaza AM, Ibáñez MDP, Sánchez-Solís M, Bosque-García M, Cabero MJ, Corzo JL, et al. Consenso para el abordaje del asma grave pediátrica en la práctica clínica habitual. *An Pediatr*. 2016;84(2):122e1-11.
81. Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, de Benedictis F, Lodrup-Carlsen K, Wilson N. Severe childhood asthma: a common international approach? *Lancet*. 2008;372(9643):1019-21.
82. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545-54.
83. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926-

- 38.
84. Plaza-Martín AM, Vennera MC, Galera J, Herráez L. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: Results from pneumology and allergy hospital units in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(6):510-7.
85. Nordlund B, Melén E, Schultz ES, Grönlund H, Hedlin G, Kull I, et al. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respir Med*. 2014;108:1234-7.
86. Mensink-Bout SM, Jahangir MR, De Jongste JC, Raat | Hein, Vincent |, Jaddoe W V, et al. Associations of physical condition with lung function and asthma in adolescents from the general population. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(6).
87. Lin J, Wang W, Tang H, Huo J, Gu Y, Liu R, et al. Asthma Management Using the Mobile Asthma Evaluation and Management System in China. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2022;14(1):85-98.
88. López-Silvarrey A, González FJ, Paz JJ, Pérez TR, Valdés I, Castro A. Prevalencia de síntomas de asma y rinitis en la población de A Coruña. *An Pediatr*. 2007;66(2):146-53.
89. Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax*. 2002;57:120-6.
90. Flores P, Teixeira JE, Leal AK, Fonseca RB, Silva-santos S, Batista A, et al. Asthma Prevalence in Adolescent Students from a Portuguese Primary and Secondary School. 2022;381-8.
91. García-Marcos L, Innes Asher M, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang C-Y, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 10 de febrero de 2022;2102866.
92. Domínguez Aurrecoechea B, Valdivia Jiménez C. La pediatría de atención primaria en el sistema público de salud del siglo XXI. Informe SESPAS 2012. *Gac Sanit*. 2012;26(Suppl 1):82-7.

93. Ojeda PM, Ibáñez MD, Olaguibel JM, Sastre J, Chivato T. Alergológica 2015: A national survey on allergic diseases in the Spanish pediatric population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(5):321-9.
94. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: A GA 2LEN review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(1):47-57.
95. Crane J, Mallol J, Beasley R, Stewart AW, Asher MI, Ait-Khaled N, et al. Agreement between written and video questions for comparing asthma symptoms in ISAAC. *Eur Respir J*. 1 de marzo de 2003;21(3):455-61.
96. Lai CK, Chan JK, A C, Wong G, Ho A, Choy D, et al. Comparison of the ISAAC video questionnaire (AVQ 3.0) with the ISAAC written questionnaire for estimating asthma associated with bronchial hyperreactivity. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(5):540-5.
97. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002094.

VIII. Anexos



Anexo 1

**HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación Clínica
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

EL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL AREA DE SALUD DE SALAMANCA,

INFORMA

Que el Proyecto de Investigación presentado por D. JAVIER PELLEGRINI
BELINCHÓN,

Titulado:

**“EPIDEMIOLOGÍA DE LAS SIBILANCIAS EN ADOLESCENTES Y SUS
PADRES EN LA PROVINCIA DE SALAMANCA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO
INTERNACIONAL”.**

Que presenta como Investigador responsable, SE AJUSTA A LAS NORMAS
ÉTICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 23 de enero de
2016.

EL SECRETARIO



Fdo.: D. Ignacio Dávila González
Secretario CEIC

Anexo 2



Pediatría
Facultad de Medicina
Universidad de Salamanca



Junta de Castilla y León
Consejería de Educación



Sacyl
SALUD CASTILLA Y LEÓN

ESTUDIO INTERNACIONAL SOBRE SALUD RESPIRATORIA 13-14 AÑOS

COLEGIO: _____ CIUDAD: _____

A.1. Fecha de hoy	DIA	MES	AÑO
<input type="text"/>	<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"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9
<input type="text"/>	<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	2017 2018 2019

A.2. Fecha de nacimiento	DIA	MES	AÑO
<input type="text"/>	<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"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5
<input type="text"/>	<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	2001 2002 2003 2004 2005

A.3. Sexo (varón=1, mujer=2) 1 2

A.4. Edad (en años, por favor, marca los círculos correspondientes a la derecha y escríbelo también en el recuadro) años 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

A.5. Peso, MEDIDO EN EL COLEGIO (en kilogramos, por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbelo también en el recuadro) ... , kg 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

A.6. Talla, MEDIDA EN EL COLEGIO (en centímetros, por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbelo también en el recuadro) ... , cm 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

A.7. Raza (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 TU RESPIRACIÓN

1. ¿Alguna vez has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado? (sí=S, no=N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 6	
2. ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? (sí=S, no=N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 6	
3. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos 12 meses? (ninguno=1, de uno a tres=2, de cuatro a doce=3, más de doce=4)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
4. ¿Cuántas veces te has despertado por la noche, por término medio, a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses? (nunca me ha despertado con pitos=1, menos de una noche por semana=2, una o más noches por semana=3)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
5. Los silbidos o pitos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas hayas tenido que parar para respirar en los últimos 12 meses? (sí=S, no=N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
6. ¿Has tenido alguna vez asma? (sí=S, no=N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 9	
7. ¿Ha sido confirmada tu asma por un médico? (sí=S, no=N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
8. ¿Tienes un plan escrito en el que se te explique como cuidar tu asma? (sí=S, no=N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N

9. ¿Has usado alguna medicación inhalada para ayudarte con tus problemas respiratorios en algún momento en los últimos 12 meses? (cuando no has estado resfriado/a) (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 10	
9.1. Por favor, escribe qué medicinas <u>Inhaladas</u> (Inhaladores en polvo o spray) has tomado y con qué frecuencia en los últimos 12 meses (sólo cuando lo necesitaba=1, en periodos cortos de tiempo=2, cada día=3)	
9.1.1. Salbutamol/Terbutalina (Ventolin, Terbasmin, ...)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
9.1.2. Salmeterol/Formoterol (Serevent, Beglan, Inaspir, Foradil, Oxis, ...)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
9.1.3. Budesonida/Fluticasona/Beclometasona (Pulmicort, Filixotide, Flusonal, Beclo-asma, Becotide, ...)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
9.1.4. Combinaciones de los 2 anteriores (Anasma, Inaladuo, Plusvent, Serelide, Brisair, Formodual, Rilast, Symbicort,...)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
10. ¿Has usado alguna alguna medicación por vía oral como pastillas, cápsulas, jarabes o gotas que hayas tenido que tragar para ayudarte con tus problemas respiratorios en algún momento en los últimos 12 meses? (cuando no has estado resfriado) (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 11	
10.1. Por favor, escribe que pastillas, cápsulas, gotas, jarabes... has tomado (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)	
10.1.1. Montelukast (Singulair, Monkasta, Pluralls, ...)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
10.1.2. Salbutamol/Terbutalina (Ventolin, Terbasmin, ...)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
10.1.3. Teofilina (Telamol, Pulmeno, TheoDur, Theolair, Eufilina, Elixifilin, Vent-Retard, ...)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
10.1.4. Cortisona (Prednisona, Estilisona, Dacortin, Zamene, Dezacor, Urbason oral, ...)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
11. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces has ido urgentemente al médico a causa de problemas respiratorios? (ninguna=0, de 1-3 veces=1, de 4-12 veces=2, más de 12 veces=3)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
12. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces has ido apresuradamente a urgencias, sin quedar ingresado en el hospital, por problemas respiratorios? (ninguna=0, de 1-3 veces=1, de 4-12 veces=2, más de 12 veces=3)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
13. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces has sido ingresado en el hospital por problemas respiratorios? (ninguna=0, 1 vez=1, 2 veces=2, más de 2 veces=3)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
14. En los últimos 12 meses, ¿cuántos días de colegio has perdido (enteros o solo en parte) por problemas respiratorios? (ninguno=0, de 1-3 días=1, de 4-12 días=2, más de 12 días=3)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
15. En los últimos 12 meses, ¿has tenido silbidos o pitos en el pecho mientras hacías ejercicio o después de hacerlo? (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
16. En los últimos 12 meses, ¿has tenido tos seca por la noche, sin estar resfriado o con una infección respiratoria? (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N

Las preguntas 17-23 están referidas a problemas de nariz que te ocurren cuando no estás resfriado o con gripe

17. ¿Has tenido alguna vez estornudos, te ha goteado o se te ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe? (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 22	
18. ¿Has tenido problemas de estornudos, te ha goteado o se te ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe en los últimos 12 meses? (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 22	
19. ¿Has tenido estos problemas de nariz acompañados de picor en los últimos 12 meses? (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
20. ¿Has tenido estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos en los últimos 12 meses? (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
21. ¿Cuántas veces los problemas de nariz han interferido para hacer tus actividades diarias en los últimos 12 meses? (nunca=1, pocas veces=2, bastantes veces=3, muchas veces=4)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
22. ¿Has tenido alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno o rinitis? (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 24	
23. ¿Ha sido confirmada tu alergia nasal por un médico (Incluyendo fiebre del heno o rinitis alérgica)? (sí-S, no-N)	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N

LAS PREGUNTAS 24-30 SON ACERCA DE TU PIEL

24. ¿Has tenido alguna vez manchas rojas en la piel que pican, y que aparecen y desaparecen, por lo menos durante seis meses? (si=S, no=N)

SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 29

25. ¿Has tenido alguna vez estas manchas rojas que pican, en los últimos 12 meses? (si=S, no=N)

SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 29

26. Estas manchas rojas que pican, ¿te han salido alguna vez en alguno de estos lugares?: pliegues de los codos, detrás de las rodillas, empeine del pie, bajo las nalgas, alrededor del cuello, ojos u orejas (si=S, no=N)

27. ¿Alguna vez estas manchas han desaparecido completamente, en los últimos 12 meses? (si=S, no=N)

28. ¿Cuántas veces has tenido que levantarte por la noche porque esas manchas rojas te 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)

29. ¿Has tenido alguna vez eczema o dermatitis atópica? (si=S, no=N)

SI HAS RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTA A LA PREGUNTA 31

30. ¿Ha sido confirmado por un médico tu eczema o dermatitis atópica? (si=S, no=N)

LAS PREGUNTAS 31-48 SON ACERCA DE TU VIDA Y EL MEDIO AMBIENTE

31. ¿Cuántas veces por semana haces un ejercicio físico lo suficientemente vigoroso como para que tu respiración se acelere o jades? (nunca u ocasionalmente=1, una o dos veces por semana=2, tres o más veces por semana=3)

32. Durante una semana normal de 7 días, ¿cuántas horas al día (24 horas) dedicas 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)

33. Durante una semana normal de 7 días, ¿cuántas horas al día (24 horas) dedicas al ordenador (Incluidos play station, smartphone, tablet) o a 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)

34. ¿Eres gemelo/a o mellizo/a? (si=S, no=N)

35. Número de hermanos/as mayores que tienes (por favor, marca los círculos correspondientes a la derecha y escríbelo también en el recuadro. Si no tienes hermanos mayores marca "00")

36. Número de hermanos/as menores que tienes (por favor, marca los círculos correspondientes a la derecha y escríbelo también en el recuadro. Si no tienes hermanos menores marca "00")

37. ¿Naciste en España? (si=S, no=N)

37.1. Si has respondido "NO" ¿En qué país naciste? _____

38. ¿Cuántos años has vivido en España? (por favor, marca los círculos correspondientes a la derecha y escríbelo también en el recuadro. Si has vivido menos de 1 año, marca "00")

39. ¿Con qué frecuencia pasan camiones por la calle donde vives, durante los días laborables? (nunca=1, raras veces (no frecuentemente)=2, frecuentemente durante el día=3, casi todo el día y la noche=4)

40. Durante los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia has comido o bebido lo siguiente? Por favor, déjalo en blanco si no sabes qué comida es (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
40.1. Carne (ternera, pollo, cordero, conejo, cerdo, ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.2. Marisco y pescado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.3. Fruta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.4. Verdura cocinada (verduras y hortalizas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.5. Verdura fresca (verduras y hortalizas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.6. Legumbres (guisantes, garbanzos, judías, lentejas, ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.7. Cereales, sin incluir pan	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.8. Pan	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.9. Pasta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.10. Arroz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.11. Margarina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.12. Mantequilla	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.13. Aceite de oliva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.14. Leche (Incluida leche con sabores)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.15. Otros lácteos (Incluidos yogur y quesos)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.16. Huevos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.17. Frutos secos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.18. Patatas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.19. Azúcar (dulces, caramelos, chucherías)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.20. Comida rápida: Hamburguesas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.21. Comida rápida, excluyendo hamburguesas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.22. Bebidas gaseosas y refrescos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
41. En los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia has tomado, por término medio, paracetamol para la fiebre (ejm. Gelocatil, Termalgin, Apretal, Febrectal, Efferalgan, ...)? (nunca=1, al menos 1 vez al año=2, al menos una vez al mes=3)			<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
42. En los últimos 12 meses, ¿has tenido un gato dentro de casa? (sí=S, no=N)			<input type="radio"/> <input type="radio"/>
43. En los últimos 12 meses, ¿has tenido un perro dentro de casa? (sí=S, no=N)			<input type="radio"/> <input type="radio"/>
44. En el pasado ¿has fumado tabaco diariamente, de vez en cuando o no has fumado? (diariamente=1, de vez en cuando=2, no he fumado=3, no sabe/nc=4)			<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
45. Actualmente ¿fumas tabaco diariamente, de vez en cuando o no fumas? (diariamente=1, de vez en cuando=2, no fumo=3, no sabe/nc=4)			<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
46. Si has fumado alguna vez, diariamente o de vez en cuando ¿a qué edad comenzaste a fumar cigarrillos, puros o pipas? (por favor, marca los círculos correspondientes a la derecha y escríbelo también en el recuadro. Si nunca has fumado marca "00")		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
47. De media, contando todo el tiempo que has fumado ¿cuántos cigarrillos, puros o pipas has fumado cada día? (por favor, marca los círculos correspondientes a la derecha y escríbelo también en el recuadro. Si has fumado menos de 1 al día, marca "01", si nunca has fumado marca "00")		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
48. ¿Fumas pipa de agua (cachimba) en casa? (sí=S, no=N)			<input type="radio"/> <input type="radio"/>
51. ¿Sabes si algún miembro de tu familia, excepto tú, presenta habitualmente o en alguna época del año (por ejemplo en primavera) problemas respiratorios con pitos, silbidos, tosa o si están diagnosticados de asma o alergia? (no tienen estos problemas=0; no lo sé=1; sí, mi padre=2; sí, mi madre=3; sí, mi hermana/o o hermanos/as=4)			<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>

**MUCHÍSIMAS GRACIAS POR TU COLABORACIÓN, NOS ES DE GRAN AYUDA
AHORA VERÁS UN VÍDEO CORTO CON DIFERENTES PROBLEMAS RESPIRATORIOS**

PRIMERA ESCENA: La primera escena es de una joven sentada

49. ¿Alguna vez has respirado así?
(SI=S, NO=N)

49.1. ¿En algún momento de tu vida? SI NO

49.2. Si la respuesta es sí: ¿en el último año? SI NO

49.3. Si la respuesta es sí: ¿una o más veces al mes? SI NO

SEGUNDA ESCENA: La segunda escena es de dos jóvenes haciendo ejercicio. Uno lleva camiseta oscura y el otro blanca.

50. ¿Has respirado como el joven de la camiseta oscura, durante o después de hacer ejercicio?
(SI=S, NO=N)

50.1. ¿En algún momento de tu vida? SI NO

50.2. Si la respuesta es sí: ¿en el último año? SI NO

50.3. Si la respuesta es sí: ¿una o más veces al mes? SI NO

TERCERA ESCENA: La tercera escena es de un joven que se despierta por la noche

51. ¿Alguna vez te has despertado así durante la noche?
(SI=S, NO=N)

51.1. ¿En algún momento de tu vida? SI NO

51.2. Si la respuesta es sí: ¿en el último año? SI NO

51.3. Si la respuesta es sí: ¿una o más veces al mes? SI NO

CUARTA ESCENA: La cuarta escena es también de una joven que se despierta por la noche

52. ¿Alguna vez te has despertado así durante la noche?
(SI=S, NO=N)

52.1. ¿En algún momento de tu vida? SI NO

52.2. Si la respuesta es sí: ¿en el último año? SI NO

52.3. Si la respuesta es sí: ¿una o más veces al mes? SI NO

QUINTA ESCENA: Esta última escena es de otra persona que está en reposo

53. ¿Has respirado así alguna vez?
(SI=S, NO=N)

53.1. ¿En algún momento de tu vida? SI NO

53.2. Si la respuesta es sí: ¿en el último año? SI NO

53.3. Si la respuesta es sí: ¿una o más veces al mes? SI NO

Anexo 3

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	13
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			
1.6 Were any schools rejected after they were selected?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No		
1.7 Reason why schools were rejected			
1.8 Number of Students in Rejected schools			
1.9 Number of schools in sampling frame	45		
1.10 Were All schools in the sampling frame approached	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No		
1.11 Were the schools selected using a random sampling method	<input checked="" type="radio"/> Yes <input 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			
2.1 Selection Method	1 Grade/level/year		
2.2 Other Selection Method			
2.3 All children selected from the grade/level/year or age group	<input checked="" type="radio"/> All <input type="radio"/> Some		
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 checked="" type="radio"/> Yes <input 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 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		

4.3 Were any changes made to the data from the questionnaires	were obvious errors and once checked with the center. <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
4.4 If yes, were these changes due to data entry error	<input 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 type="radio"/> No
4.8 Copy of the data without the changes submitted	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
4.9 Copy kept of the data without the changes	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5.1 Number of schools that participated in your centre	31
5.2 Total number of children selected to participate in these schools	3688
5.3 Children older and younger than the selected age group included	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
5.3A Has the data from these children been submitted	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5.3B If No, is this data available on request	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5.4 Number of schools refused to participate after selected	14
5.5 Total number of students of this age group that participated	3485
5.6 Total number of students of this age group that did not participat	183
5.7 Difficulties obtaining reqired participation rate	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5.7A Description of Difficulties	In some schools 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 type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.7 Community approached to help with difficult words and concepts	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.8 Other centres in the country or region involved in translation	<input 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 type="radio"/> No
6.10A Back Translator Name	
6.10A Back Translator email	
6.11 Translated questionnaires pilot tested	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.12 Copy of the translation sent to the Global Centre	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6.13 Proportion of questionnaires that were used in each language:	100 % spanish
7.1 video used for the 13 - 14 year age group in ALL schools	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
7.1A Reason Video Not Used	
7.2 Number of schools completed video questionnaire	30
7.3 Number of schools NOT completing video questionnaire	1
7.4 Number of children completed the video questionnaire	3458
7.5 spoken language(s) used for the video questionnaire	Spanish

8.1 additional questions for either age group used
comment

Yes No