



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA,**  
**OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

Evolución de las Sibilancias  
en los diez primeros Años de Vida

**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Victoria Martín Bragado**

**2015**

**TESIS DOCTORAL**

**Evolución de las sibilancias en los diez  
primeros años de vida**

---

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA,  
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Por

**D.<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Victoria Martín Bragado**

Licenciada en Medicina y Cirugía

Especialista en Anestesiología y Reanimación



Director:

---

**D. Luis Vicente García-Marcos Álvarez**

Octubre 2015

# Agradecimientos

A Luis, mi director de tesis, por su ánimo sereno y confiado. Por darme la oportunidad, y cumplirla.

Al equipo de enfermería y estadística formado por Antonela y Virginia, con paciencia incorporada frente a doctorandos.

A tantos compañeros que han sido y son cada día mis maestros en la profesión, en especial mis tutoras de residencia, que siempre me inculcaron una formación y aprendizaje constantes.

A todo aquel, y han sido muchos, que alguna vez me ha preguntado “¿cómo vas con la tesis?” o “¿pero aún sigues con eso?” porque aunque me sería imposible nombrarlos a todos, su estímulo sí ha sumado “un montón”.

A Blanca y Luis, mis correctores ortográficos, managers de tesis (y de la vida) y padres en general...

A Ángela, por ser siempre un buen espejo en el que mirarse.

A Isidoro. ..

Eppur si muove. ..

# Resumen

El asma es una enfermedad crónica que afecta a unos 334 millones de personas de todas las edades en todo el mundo. Representa una carga sustancial que provoca con frecuencia una disminución de la calidad de vida. El EISL (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes) demostró su hipótesis de diferentes prevalencia y gravedad del asma infantil según países y extrajo unos factores de riesgo modificables que podrían tener un impacto substancial en el descenso de la prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial. El presente proyecto no es sino la actualización y valoración de la población de niños de Cartagena presentada en dicho estudio hoy, a sus diez años de vida.

**Objetivos:** Determinar la evolución de la prevalencia de las sibilancias en los diez primeros años de vida, determinar los factores que puedan afectar las sibilancias y valorar la influencia o no de factores ya identificados en otros rangos de edad, evaluar la concordancia de resultados con publicaciones previas y obtener medidas de referencia para evocar tendencias futuras en el tratamiento, prevalencia y gravedad de esta enfermedad.

**Material y métodos:** La metodología sigue la línea del estudio EISL y por tanto a su vez la empleada por ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood). El principal instrumento empleado es un cuestionario vía telefónica de sibilancias en el cual se incorporan aspectos epidemiológicos, terapéuticos y ecológicos, adaptado y enfocado a los doce meses previos a la encuesta del niño. La población a estudio fue de 867 niños, completándose un total de 544 encuestas, con una población final de estudio de 478 niños, tras la aplicación de unos criterios de limpieza a la muestra. Para la consecución de los objetivos de este estudio se realizó primero un análisis descriptivo de los datos obtenidos con el fin de poder determinar la evolución de la prevalencia de las sibilancias en los diez primeros años de vida. Para determinar los factores que pueden afectar las sibilancias y valorar la influencia o no de factores ya identificados en otros rangos de edad realizamos un estudio transversal de casos y controles. Se creó la variable “sibilancias I-III” y se realizó un análisis univariante y otro multivariante. Se trata por tanto de un estudio transversal de casos y controles que busca asociación estadísticamente significativa de los factores de riesgo y protección ya demostrados en esta población a los diez años. Además se creó otra variable

denominada “dieta mediterránea” para analizar si tenía alguna influencia, en este caso como factor protector, de las sibilancias en nuestra población de estudio.

**Resultados y conclusiones:** La prevalencia de las sibilancias en los diez primeros años de vida ha ido descendiendo en la población de Cartagena estudiada, pasando de un 38,5% en los primeros 12 meses de vida a un 13,2% a los 9 años. Cinco variables, cuatro factores de riesgo y un factor de protección, mostraron asociación significativa en el análisis univariante: tener al menos un resfriado durante los primeros tres meses de vida, hábito tabáquico presente en la madre durante el embarazo, historia familiar de asma, la presencia de eczema infantil en los doce primeros meses de vida y la dieta mediterránea (factor protector). La concordancia de resultados con las publicaciones previas es en general buena. El conocimiento de los factores que afectan a las sibilancias puede ayudar a elaborar estrategias de intervención temprana mediante modelos predictivos para el riesgo de asma infantil que podrían alterar el curso de la enfermedad, desarrollando medidas de prevención primaria y secundaria dirigidas al individuo concreto.

# Índice

# ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

<u>1</u>	<u>Justificación</u>	<u>12</u>
<u>2</u>	<u>Objetivos</u>	<u>15</u>
<u>3</u>	<u>Introducción</u>	<u>17</u>
3.1	Definición, clasificaciones y fisiopatología del asma infantil.....	18
3.2	Epidemiología .....	31
3.2.1	Prevalencia.....	31
3.2.1.1	ISAAC .....	33
3.2.1.2	EISL .....	37
3.2.2	Historia natural.....	47
3.2.2.1	Factores de riesgo de asma y sibilancias.....	50
3.2.2.2	Factores desencadenantes de sibilancias.....	54
<u>4</u>	<u>Material y métodos</u>	<u>56</u>
4.1	Diseño del estudio.....	57
4.2	El cuestionario.....	58
4.3	Análisis estadístico.....	59
<u>5</u>	<u>Resultados</u>	<u>66</u>
5.1	Análisis descriptivo.....	67
5.2	Análisis univariante y multivariante .....	76
5.3	Hábito tabáquico en los padres del niño .....	81
<u>6</u>	<u>Discusión</u>	<u>82</u>
6.1	Análisis descriptivo.....	83
6.2	Análisis univariante y multivariante .....	86
6.2.1	Sexo masculino.....	87

6.2.2 Resfriado en los tres primeros meses de vida .....	89
6.2.3 Asistencia a guardería en los doce primeros meses de vida .....	94
6.2.4 Madre fumadora en el embarazo .....	96
6.2.5 Presencia de humedad/ moho en las paredes del domicilio .....	99
6.2.6 Antecedente familiar de asma, rinitis y eczema infantil.....	102
6.2.7 Lactancia materna exclusiva superior a los tres primeros meses ....	109
6.2.8 Dieta mediterránea .....	111
6.3 Reflexión .....	115
<b>7 Conclusiones</b>	<b>116</b>
<b>8 Anexos</b>	<b>118</b>
Anexo 1: Encuesta de la fase I (EISL) .....	119
Anexo 2: Instrucciones y consentimiento .....	123
Anexo 3: Encuesta de la fase II.....	125
Anexo 4: Encuesta de la fase III.....	127
<b>9 Bibliografía</b>	<b>129</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<u>Tabla 1:</u> Fenotipos asmáticos en relación a sus características .....	25
<u>Tabla 2:</u> Asociaciones entre los factores de riesgo/protectores estudiados y la presencia de sibilantes ocasionales (1-2 episodios) durante el primer año de vida.....	43
<u>Tabla 3:</u> Asociaciones entre los factores de riesgo/protectores estudiados y la presencia de sibilantes recurrentes (3 o más episodios) durante el primer año de vida.....	44

<u>Tabla 4:</u> Alimentos y sus puntuaciones en la variable “dieta mediterránea” .....	63
<u>Tabla 5:</u> Variaciones de algunas variables cualitativas en las 3 fases .....	71
<u>Tabla 6:</u> Influencia de las sibilancias en las actividades diarias de los padres del niño y en la vida familiar .....	72
<u>Tabla 7:</u> Necesidad de acudir a un Servicio de Urgencias por las sibilancias...	73
<u>Tabla 8:</u> Presencia de síntomas de rinitis .....	74
<u>Tabla 9:</u> Antecedentes familiares de asma, alergia nasal o alergia en la piel y antecedente de pruebas de alergia en sangre o piel.....	75
<u>Tabla 10:</u> Odds ratios de las variables junto a sus intervalos de confianza para el 95%, resaltando la significación estadística (análisis univariante).....	78
<u>Tabla 11:</u> Resultados del análisis multivariante para la variable sibilancias I-III, resaltando la significación estadística .....	79
<u>Tabla 12:</u> Evolución de los factores asociados a sibilancias en los diez primeros años de vida (en verde la significación estadística) .....	80

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<u>Gráfico 1:</u> Las encuestas .....	67
<u>Gráfico 2:</u> Persona que rellenó la encuesta .....	68
<u>Gráfico 3:</u> Evolución de la prevalencia de las sibilancias .....	68

## ÍNDICE DE FIGURAS

<u>Figura 1:</u> Modelo de endotipos en el asma .....	26
<u>Figura 2:</u> Cambios fisiopatológicos relacionados con el asma (remodelamiento) presentes en la vía aérea de niños y adultos .....	30

# 1 Justificación

El asma es una enfermedad crónica que afecta a unos 334 millones de personas de todas las edades en todo el mundo. Representa una carga sustancial que provoca con frecuencia una disminución de la calidad de vida<sup>1</sup>.

En los años 90, los estudios de cohortes, especialmente preparados para abordar cuestiones relativas a la incidencia y la historia natural en relación a la secuencia de acontecimientos que enlazan a las exposiciones con los resultados, fueron responsables de tres hallazgos que influyeron la futura investigación: el 80% de los niños que desarrollaba asma había tenido su primer episodio de sibilancias antes de los tres años, ciertos eventos en la edad temprana, incluyendo probablemente la exposición a alérgenos, alimentación en la infancia e infecciones virales, podrían ser críticos en el desarrollo de asma en la infancia y el hecho de que los sibilantes se presentan como diferentes fenotipos a diferentes edades presentando cada uno diferentes características, factores de riesgo y pronóstico<sup>2</sup>.

Hasta este momento, la comparación de resultados de los distintos estudios, que utilizaban distintas definiciones de asma y diferentes metodologías en su realización, era difícil y la intención de verificar si la prevalencia del asma iba en aumento proporcionaba una débil evidencia científica. Se precisaban datos objetivos para poder establecer conclusiones<sup>3</sup>.

Ya en el año 2002, Wright llamaba la atención sobre los factores de riesgo en los sibilantes en la edad temprana y cómo sibilantes en la infancia son entidades complejas que se presentan con diferentes características a diferentes edades, implicando causas variadas y cambiantes. Insistía en que los factores ambientales que operan en los diferentes estadios del desarrollo influyen su progreso, por lo que la investigación sobre estas interacciones es fundamental, no sólo para dilucidar los posibles mecanismos causales, sino también para darnos ideas en la prevención primaria de esta enfermedad<sup>4</sup>.

Un 14% de los niños presenta síntomas asmáticos, siendo las sibilancias recurrentes un importante problema de salud pública en todo el mundo. Existían numerosas publicaciones respecto a posibles factores de riesgo en poblaciones concretas<sup>5,6</sup>, pero hasta hace no muchos años no había estudios internacionales

comparativos que involucrasen tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo para tratar de determinar su prevalencia, sus características y complicaciones. Con este ambicioso objetivo nació y se fundamentaba el estudio EISL (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes)<sup>7,8</sup>, que demostró su hipótesis de diferentes prevalencia y gravedad según países y extrajo unos factores de riesgo modificables que podrían tener un impacto substancial en el descenso de la prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial.

El presente proyecto no es sino la actualización y valoración de la población de niños de Cartagena presentada en dicho estudio hoy, a sus diez años de vida. En una tesis doctoral previa<sup>9</sup>, la presentada en esta Universidad por la Dra. Mercedes Ramírez Hernández en 2013, se establecen unos factores de riesgo asociados a las sibilancias en preescolares y resultará interesante ver si estas asociaciones se mantienen o no en el tiempo en la población estudiada.

La oportunidad de estudiar una población siguiéndola durante diez años es algo a reseñar, dado que la inmensa mayoría de estudios publicados son estudios que comparan grupos de edad, no poblaciones de individuos con ellos mismos años después, dada la dificultad que ello entraña.

## 2 Objetivos

El presente proyecto tiene los siguientes objetivos:

- \* Determinar la evolución de la prevalencia de las sibilancias en los diez primeros años de vida.
- \* Determinar los factores que puedan afectar las sibilancias y a su continuidad en el tiempo y valorar la influencia o no de factores ya identificados en otros rangos de edad.
- \* Obtener medidas de referencia para evocar tendencias futuras en el tratamiento, prevalencia y gravedad de esta enfermedad.

## 3 Introducción

### 3.1 Definición y clasificaciones del asma infantil

La prevalencia de asma y alergia en la infancia se ha convertido en un problema creciente en las últimas décadas, convirtiéndose en la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la población infantil mundial y una de las causas más frecuentes de hospitalización en menores de 15 años<sup>10</sup>.

Se cree que el asma no es una sola enfermedad sino una serie de enfermedades individuales o *fenotipos* que se entrelazan, y cada una estaría definida por su original interacción entre factores genéticos y ambientales. Estas enfermedades incluirían síndromes exacerbados por la exposición a determinados alérgenos o a factores no alérgicos, junto a síndromes mejor tipificados por sus hallazgos mensurables (neutrofilia o eosinofilia), su respuesta a tratamiento (corticoresistente o sensible a antileucotrienos) y su historia natural (intermitente, persistente...) dependiendo del remodelado de la vía aérea y otros factores como el genotipo<sup>11</sup>.

Aunque los síntomas de asma son similares en cualquier edad, existen en la infancia rasgos que la distinguen de la forma del adulto. Las diferencias son más llamativas en el lactante y preescolar, afectando eminentemente al diagnóstico. De hecho, la definición de asma más adecuada en este grupo de edad es la del III Consenso Internacional Pediátrico: “sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes”. A partir de los 6 años aproximadamente se pueden aplicar las definiciones de los consensos generales<sup>12</sup>.

Teniendo lo anterior en cuenta, una definición que intenta representar la sinopsis de todas las guías clínicas sería la propuesta por el ICON (International Consensus on pediatric asthma) en 2012 en la cual *asma* es una *enfermedad inflamatoria crónica asociada a obstrucción de grado variable e hiperreactividad bronquial que se presenta con episodios recurrentes de sibilancias, tos, disnea y opresión en el pecho*<sup>13</sup>. Otras guías clínicas con versiones posteriores ofrecen pequeños matices a esta definición, y sobre todo tratan de ofrecer algoritmos de

diagnóstico y tratamiento, como la última actualización de la guía británica (SIGN 2014<sup>14</sup>) o la más reciente GINA (Global Initiative for Asthma) en 2015<sup>15</sup>.

El término *fenotipo*, según el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, hace referencia a la “Manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente”. Por otro lado, el Oxford Medical Dictionary lo define como “las características observables de un individuo, que resultan de la interacción entre los genes que posee (genotipo) y el ambiente”. En ambas definiciones se destaca el hecho de que el fenotipo incluye características observables o detectables en un individuo y que es el resultado de la interacción entre la carga genética del sujeto y la interacción con los factores ambientales.

En lo referente a las enfermedades inflamatorias u obstructivas de la vía aérea, no existen límites precisos y es conocido que existen múltiples solapamientos e interrelaciones entre estas entidades (Wardlaw et al<sup>16</sup>). Este mismo autor indica cómo distintos estímulos desencadenantes (alérgenos, productos químicos, tabaco, infecciones bacterianas y víricas o polucionantes atmosféricos...) pueden originar reacciones inflamatorias eosinofílicas o neutrofílicas “puras” en los extremos, y toda la gama posible de alteraciones entre estas situaciones. Es posible que esto refleje el grado de activación del sistema inmune innato y el adaptativo<sup>17</sup>.

Otra circunstancia a considerar en el caso del asma bronquial es que, a diferencia de otras patologías causadas por una anomalía genética única (por ejemplo, fibrosis quística) o con patrón de herencia que puedan explicarse con modelos mendelianos sencillos, en esta enfermedad participan múltiples genes. Así, y a modo de ejemplo, en el año 2006 se relacionaron casi 120 genes distintos con el desarrollo de asma o alergia. Se trata por tanto de una enfermedad de transmisión poligénica y el fenotipo final dependerá, por tanto, de las pequeñas acciones aditivas de estos genes particulares combinadas y moduladas por factores del entorno. Las posibles interacciones genético-ambientales son, por tanto, incalculables<sup>18,19</sup>.

Con respecto al asma infantil, en los años 90, aparece un extenso estudio de cohorte de Tucson, uno de los más importantes hitos en el conocimiento del

asma infantil<sup>20</sup>. El seguimiento estableció tres fenotipos de sibilancias durante los seis primeros años de vida, una clasificación según la tendencia temporal: 1) sibilancias precoces transitorias, que comienzan antes de los 3 años y remiten a los 6 años; 2) sibilancias de comienzo tardío, no presentes a los tres años pero sí a los 6 años y; 3) sibilancias persistentes, sibilancias presentes en los primeros tres años que persisten a los 6 años.

Tras continuar el seguimiento de esta cohorte los investigadores pudieron redefinir sus ideas en relación a estos fenotipos de sibilancias precoces y finalmente las conceptualizaron en: 1) sibilancias transitorias en la infancia asociadas con función pulmonar reducida precozmente tras nacimiento y caracterizada por episodios de sibilancias en el contexto de infecciones respiratorias víricas, con resolución en los años preescolares; 2) sibilancias no atópicas iniciadas en la infancia, que persisten en infancia media y con ausencia de sensibilización alérgica y; 3) asma, asociada a función normal precozmente tras nacimiento, historia familiar positiva y antecedente personal de atopia<sup>21</sup>.

A estos tres fenotipos se le sumó un cuarto posteriormente: sibilancias intermitentes severas, consistentes en episodios agudos de sibilancias infrecuentes asociadas a una mínima morbilidad fuera del momento agudo y características atópicas, incluyendo eczema, sensibilización alérgica y eosinofilia en sangre<sup>22</sup>.

El *Grupo de trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil*, grupo constituido por miembros de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica y la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria, publicaron en 2007 en *Anales de Pediatría* un consenso en el que incluían estos cuatro fenotipos<sup>23</sup>.

En este *Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría* este grupo de trabajo explica que, aunque con cierta cautela, es posible aplicar estos fenotipos a la población española. Los resumieron de la siguiente manera<sup>23</sup>:

- *Sibilancias precoces transitorias*

Su comienzo es antes del primer año de vida y ceden hacia los tres años. Como factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería. La función pulmonar en este grupo está disminuida al nacimiento, con valores que se mantienen bajos a la edad de 18 años.

Los estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del PEF (peak expiratory flow/ flujo espiratorio máximo: FEM) a los 11 años son negativos y presentan IgE y/o prick test negativo, sin rasgos ni antecedentes de atopia.

- *Sibilancias persistentes no atópicas*

En este grupo el comienzo es antes del primer año de vida y persisten a los 6 años, con tendencia a desaparecer en la adolescencia. Se afectan ambos sexos por igual. La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuida a los 6 y 11 años de edad.

Se trata de una hiperreactividad bronquial que disminuye con la edad en la que IgE y pruebas cutáneas son negativas, sin rasgos atópicos.

- *Sibilancias atópicas*

Las sibilancias en este caso aparecen generalmente después del año, con predominio en varones. La función pulmonar es normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización.

Presentan hiperrespuesta bronquial y suelen persistir en la adolescencia, presentando IgE y/o pruebas cutáneas positivas y rasgos atópicos.

\* Como un subgrupo de éste último estarían las *sibilancias intermitentes severas*, que afectan predominantemente a niños lactantes y preescolares, y se caracterizan por episodios graves de sibilancias desencadenadas la mayoría de las ocasiones por infecciones del tracto respiratorio. Estos pacientes se encuentran prácticamente asintomáticos entre los episodios. Los individuos de este subgrupo presentan con frecuencia rasgos atópicos (dermatitis atópica, sensibilización a neumo y trofoalérgenos, eosinofilia periférica).

Sin embargo el paradigma de Tucson proporciona una descripción incompleta de la totalidad de enfermedades sibilantes de la infancia precoz y tiene datos que no son consistentes con algunos de los conceptos propuestos<sup>18</sup>.

Así, en la guía publicada en 2008 por el programa PRACTALL (iniciativa conjunta de la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* y la *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*) para el diagnóstico y tratamiento del asma infantil definen cuatro fenotipos clínicos basados en la observación de determinados factores ambientales relacionados con el desarrollo o desencadenamiento del asma: 1) asma inducida por virus; 2) asma inducida por el ejercicio; 3) asma inducida por alérgenos y; 4) asma no resuelta, considerando que el solapamiento entre estos fenotipos es frecuente<sup>24</sup>.

En ese mismo año también se publica el estudio ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), que determina seis fenotipos según la presentación: sibilantes infrecuentes, sibilantes tempranos transitorios, sibilantes tempranos prolongados, sibilantes de presentación intermedia, sibilantes de presentación tardía y sibilantes persistentes. Es posible que algunos de ellos sean los extremos de los fenotipos de Tucson<sup>25</sup>.

Se han establecido por tanto numerosos sistemas de clasificación de fenotipos de asma en niños<sup>26</sup>. Álvarez Gutiérrez los expone de esta manera según los diferentes métodos de clasificación<sup>18,27</sup>:

#### Procedimientos basados en características clínicas

- Basado en síntomas
  - Edad de inicio
  - Historia natural
  - Gravedad
- Definido por desencadenantes
  - Alérgico vs. No alérgico
  - Inducido por ejercicio
  - Desencadenante viral vs. Desencadenante múltiple
- Respuesta al tratamiento
  - Respuesta a los esteroides

### Procedimientos basados en características fisiopatológicas

- Test anatomopatológicos (biopsia, esputo inducido y lavado broncoalveolar)
  - Eosinofílica
  - Neutrofílica
- Marcadores no invasivos de inflamación de la vía aérea
  - Óxido nítrico exhalado
  - Condensado de aire exhalado
- Test de función pulmonar
  - Obstrucción de la vía aérea fija vs. Broncodilatador reversible
  - Hiperrespuesta bronquial al ejercicio, aire frío o a estímulos químicos

En pacientes con asma severo ya existen tratamientos guiados por fenotipo aunque hasta la fecha no existe todavía una relación fuerte entre determinadas características patológicas y determinados patrones clínicos o respuesta a diferentes tratamientos, por los que aún se precisará más investigación para aplicar con utilidad una clasificación según fenotipos en el asma<sup>28</sup>.

En los niños a partir de seis años y adultos la clasificación por fenotipos no es útil para planificar el tratamiento de la mayoría de los pacientes con asma *moderado* controlados con bajas dosis de corticoides inhalados. Si esto es porque la enfermedad en grado moderado es una categoría muy uniforme o si es porque los corticoides inhalados tienen múltiples acciones no está aclarado. Usar una estrategia basada en la normalización del conteo de eosinófilos en el esputo ha sido efectiva en el asma severo pero no en el moderado, y por tanto, la clasificación por fenotipos se suele reservar para el asma grave en estos grupos de edad<sup>29</sup>.

Para adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años de edad, la Global Strategy for Asthma Management and Prevention publica en este año 2015 la actualización de su “Global Initiative for Asthma”, que clasifica algunos de los fenotipos asmáticos conocidos más comunes a saber<sup>15</sup>:

\* Asma alérgico; es el fenotipo más fácilmente reconocible, suele empezar en la infancia y se asocia a historia familiar de enfermedad alérgica como eczema, rinitis alérgica o alergia a comida o fármacos.

Suelen mostrar inflamación de vía aérea de carácter eosinofílico en esputo inducido previo a tratamiento y suelen responder bien a tratamiento con corticoides.

\* Asma no alérgico; no asociado a alergia. El esputo puede ser neutrofílico, eosinofílico o tener tan solo unas pocas células inflamatorias (paucigranulocítico). Responden peor a corticoides.

\* Asma de presentación tardía; más frecuente en mujeres, primer episodio en la edad adulta, tienden a no ser alérgicos, precisar dosis altas de corticoides y ser relativamente refractarios a este tratamiento.

\* Asma con limitación de flujo fija; algunos pacientes desarrollan limitación fija al flujo respiratorio que se cree debida a remodelamiento de la pared.

\* Asma con obesidad; pacientes obesos con asma sintomático asociado a poca inflamación de carácter eosinofílico.

En relación a su historia natural, características clinicopatológicas, biomarcadores y su respuesta a tratamiento, Wenzel realiza una revisión y elabora en 2012 una síntesis de los fenotipos asmáticos, que los clasifica en: asma alérgico de presentación temprana, asma eosinofílico de presentación tardía, asma inducido por ejercicio, asma relacionado con obesidad y asma neutrofílico (tabla 1)<sup>30</sup>.

**Tabla 1:** Fenotipos asmáticos en relación a sus características

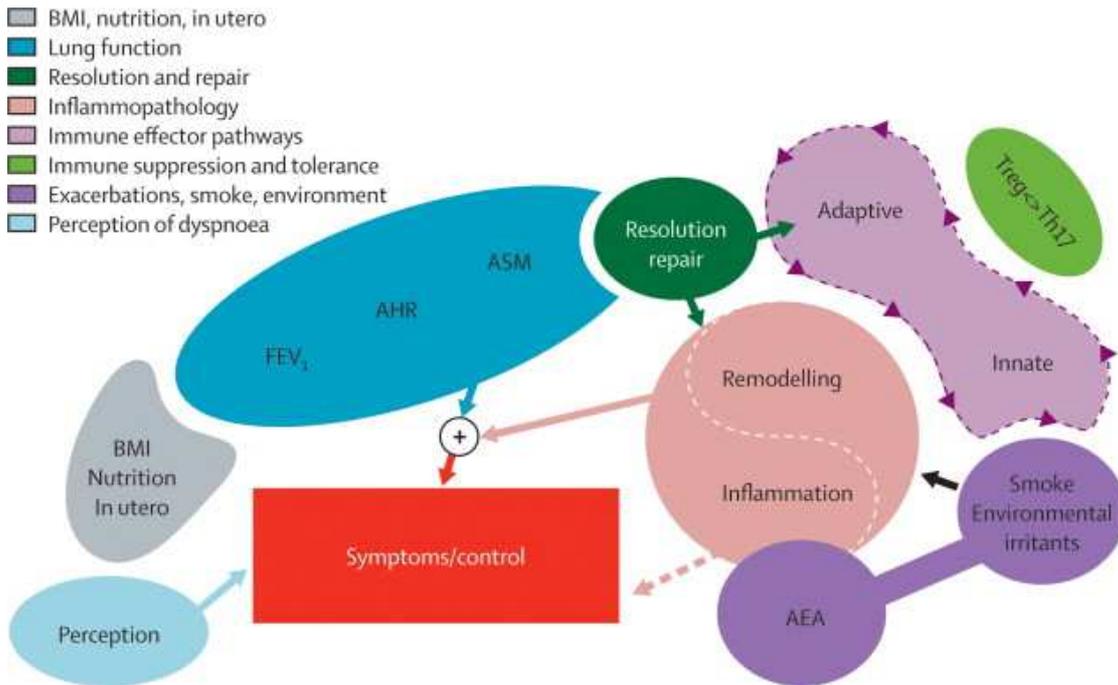
Extraída y traducida de Wenzel: *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*<sup>30</sup>

	<u>Historia natural</u>	<u>Características clinicopatológicas</u>	<u>Biomarcadores</u>	<u>Respuesta a tratamiento</u>
<b>Alérgico de presentación temprana</b>	Presentación temprana; moderado a severo	Síntomas de alergia y otras enfermedades	Ig E específicas; citoquinas T <sub>H</sub> 2; membrana basal engrosada	Respondedor a corticoides; dirigido por T <sub>H</sub> 2
<b>Eosinofílico de presentación tardía</b>	Presentación adulta; frecuentemente severo	Sinusitis; menos alérgica	Refractaria a corticoides Eosinofilia: IL-5	Respondedor a Ac anti IL-5 y modificadores de los cisteinil-leucotrienos; refractario a corticoides
<b>Inducido por ejercicio</b>		Moderado: intermitente con ejercicio	Activación de mastocitos; citoquinas T <sub>H</sub> 2; cisteinil-leucotrienos	Respondedor a modificadores de los cisteinil-leucotrienos; β-agonistas y Ac anti IL-9
<b>Relacionado con obesidad</b>	Presentación adulta	Principalmente en mujeres; muy sintomático; hiperrespuesta de la vía aérea poco aclarada	Falta de marcadores T <sub>H</sub> 2; estrés oxidativo	Respondedor a pérdida de peso, antioxidantes y probablemente a terapia hormonal
<b>Neutrofílico</b>		FEV1 descendido: más atrapamiento aéreo	Espudo neutrofílico; T <sub>H</sub> 17; IL-8	Respuesta posible a macrólidos

En una revisión realizada por Anderson para la revista Lancet en 2008, este aplica el modelo de “endotipos” al asma. Un endofenotipo es un subtipo de enfermedad definida a nivel funcional y patológico por un mecanismo molecular o por una respuesta a tratamiento. El asma, como otras enfermedades crónicas, al ser una enfermedad heterogénea, genéticamente compleja, es probable que tenga varios endotipos específicos asociados con rasgos clínicos distintos, causas subyacentes de carácter molecular divergentes y respuestas de tratamiento distintas. Este modelo se representaría en la figura 1 (a continuación) como un diagrama con todos los procesos implicados conocidos representados y codificados con colores, de manera que los distintos endotipos surgirían de la interacción de esos componentes<sup>28</sup>.

En definitiva, tanto en niños como en adultos, pueden describirse distintas formas de presentación del asma bronquial, con características clínicas, funcionales, anatomopatológicas, respuesta al tratamiento y pronóstico que pueden ser diferentes. La conjunción de factores ambientales y genéticos en cada individuo es fundamental para la constitución de estos fenotipos. Estas formas de expresión del asma pueden modificarse a lo largo del tiempo, por lo que todas las características (clínicas, trasfondo ambiental, respuesta al tratamiento) deben ser evaluadas en cada momento concreto. Además, aunque se pueden reconocer diferentes fenotipos de la enfermedad dependiendo de criterios clínicos, fisiológicos, tipo de desencadenantes o patobiología subyacente, aún no han sido identificados biomarcadores de cada uno de ellos que puedan determinarse habitualmente para su clasificación en una entidad biológica concreta. Junto a estos biomarcadores, posiblemente dispongamos en el futuro de herramientas matemáticas, que nos clasifiquen en grupos más homogéneos todas las posibles variables que se pueden presentar en esta patología. El objetivo sería identificar aquella combinación de factores que generen fenotipos claramente delimitados como variaciones de la misma enfermedad<sup>18,30,31</sup>.

En esta misma línea de clasificación mediante fenotipos también tiene su espacio la rinitis, así el grupo europeo PRACTALL presenta en 2015 una guía describiendo fenotipos y endotipos de rinitis y proponiendo diagnóstico y tratamiento enfocados a estos fenotipos<sup>32</sup>.



**Figura 1:** Modelo de endotipos en el asma. En este modelo los síntomas casi siempre vendrán de la interacción de la función pulmonar alterada (volumen espirado en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>], la hiperrespuesta de la vía aérea [AHR] y el músculo liso de la vía aérea [ASM]) e inmunopatologías (inflamación/remodelamiento) pero esos síntomas aparecen e interactúan de manera independiente. Modificar aspectos como el índice de masa corporal (BMI), la dieta o exposiciones intraútero; la percepción de disnea; las exacerbaciones agudas de la enfermedad (AEA); tabaco e irritantes ambientales se muestran afectando a la función pulmonar en la inflamación y remodelamiento. Ambas divisiones del sistema inmune (innato y adaptativo) se muestran interconectados y regulados por la inmunotolerancia (T<sub>reg</sub>) en equilibrio con la activación inmune Th17. La curación defectuosa se representa como “resolution/repair”(resolución/reparación). La inmunidad, junto con el tabaco y los contaminantes ambientales, así como las exacerbaciones, se muestran interactuando con la inflamación y el remodelamiento, sin asumir que éste sea dependiente de la inflamación. Al definirse el asma por síntomas, los defectos en la función pulmonar son esenciales, y su necesaria interacción con otros componentes se indica con el símbolo “+”.

Extraído y traducido de Anderson G “Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease”<sup>28</sup>

Parece por tanto que la evidencia científica se encamina desde hace años hacia la afirmación de que las sibilancias en los preescolares comprenden diferentes fenotipos asociados a diferentes factores de riesgo<sup>33,34</sup>. La inmunidad congénita podría ser alterada por exposiciones ambientales (incluyendo biológicas) durante el embarazo y los tres primeros meses de vida, lo que daría

por resultado un número mayor de episodios de sibilancias durante el primer año y relacionaría exposiciones ambientales más altas con episodios más frecuentes y posiblemente más severos de sibilancias<sup>35,36,37</sup>.

Aunque es sabido que dos tercios de los niños menores de tres años con sibilancias cesarán de presentarlas a los seis años, del otro tercio remanente la mayoría acabará con el diagnóstico de asma por lo que resulta fundamental identificar y en la medida de las posibilidades controlar todos aquellos factores modificables que incidan a lo largo de la infancia. Existe un consenso general de que hay una serie de características clínicas y epidemiológicas que parecen cambiar en las edades comprendidas entre los 5 y los 12 años.

En cuanto a su fisiopatología, el asma infantil, como el adulto, se caracteriza por una *inflamación crónica, hiperrespuesta bronquial (HBR) y cambios estructurales crónicos* que se han dado en denominar remodelamiento de la vía aérea<sup>38,39</sup>.

Los efectos de la inflamación de las vías respiratorias se extienden en la mayoría de enfermos al tracto respiratorio superior y la nariz, pero los efectos fisiopatológicos son más pronunciados en bronquios de mediano calibre. Las características inflamatorias que encontramos en enfermedades alérgicas son las que se aprecian en el asma. Existe una activación de los mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados e incremento del número de receptores de linfocitos T cooperadores con perfil de citoquinas de predominio T-helper2 (Th2) y células T-killer, los cuales producen la liberación de mediadores que contribuyen a los síntomas. Las células de la pared de la vía aérea también intervienen en el proceso inflamatorio y de reparación, producen mediadores inflamatorios y contribuyen a la persistencia de la inflamación. Se han descrito por encima de cien mediadores distintos que están involucrados en el asma y median en la respuesta inflamatoria de las vías respiratorias, entre ellas la inmunoglobulina E (Ig E), cisteinileucotrienos, quimiocinas o citoquinas como las derivadas de los linfocitos Th2: IL-5, IL-4 e IL-13<sup>40</sup>.

Es importante entender que la inflamación en el asma es persistente, a pesar de que los síntomas son episódicos. El patrón inflamatorio parece ser

similar en todas las formas clínicas, incluso Barbató demostró iguales características histopatológicas específicas del asma adulto en niños con atopía y sin asma<sup>39</sup>.

En numerosos estudios se busca la asociación entre la expresión clínica, esto es, la gravedad del asma, y la intensidad de la inflamación, habiéndose establecido de manera pobre en el infante y adolescente<sup>41</sup>, y siendo en algunos inexistente cuando se ha buscado la correlación entre células inflamatorias y síntomas, aunque sí se ha podido demostrar asociación por ejemplo entre los linfocitos T CD4 y el FEV1, lo que orienta a futuros estudios al respecto. Lo que sí parece cierto es que el diseño de estos estudios deberá realizarse mediante una red de centros dado que parece poco probable que con los casos de un solo centro se puedan llevar a cabo estudios con el suficiente poder estadístico<sup>42</sup>.

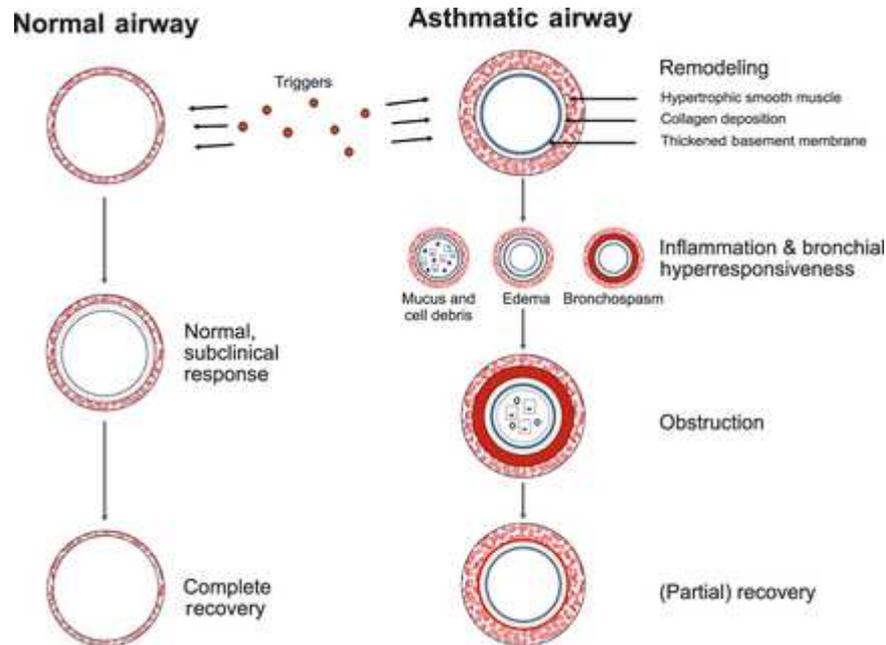
Una circunstancia característica de la enfermedad, aunque no exclusiva, es la hiperrespuesta bronquial. La definiríamos como el estrechamiento de la vía aérea que ocurre en pacientes con asma en respuesta a estímulos que resultan inocuos en niños normales<sup>40</sup>.

La hiperrespuesta bronquial está ligada a la inflamación, a la reparación de la vía aérea, a la disfunción neuroreguladora y a factores hereditarios. Será parcialmente reversible con tratamiento y, aunque su mecanismo no es del todo conocido, en ella intervienen: una contracción excesiva de la musculatura bronquial, el desacoplamiento de la contracción en la vía respiratoria como resultado de la inflamación bronquial, el engrosamiento de la pared en la vía respiratoria por el edema y los cambios estructurales y una hiperreactividad de los nervios sensoriales a los estímulos por la inflamación<sup>40</sup>.

El asma fue considerada en algún momento como una enfermedad completamente reversible, y por muchos años se consideró que los principales mecanismos responsables de esta patología eran la obstrucción de la vía aérea, el edema y la hipersecreción de moco<sup>43</sup>.

Desde hace más de dos décadas el asma se reconoce ya como una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas, tanto centrales como

periféricas. En este caso, el proceso de curación da como resultado unos cambios estructurales en la pared bronquial que se agrupan bajo el término “remodelamiento de la vía aérea” (fig. 2), que comportan un engrosamiento de la misma con una disminución permanente de su calibre o dicho de otra forma, con una limitación irreversible al flujo aéreo<sup>43</sup>.



**Figura 2:** Cambios fisiopatológicos relacionados con el asma (remodelamiento) presentes en la vía aérea de niños y adultos

Extraída de Papadopoulos et al: International consensus on (ICON) pediatric asthma<sup>13</sup>

Se puede definir también la remodelación de la vía aérea, según Warner, como los cambios en la composición, organización y cantidad de células y constituyentes extracelulares de la pared de la vía aérea<sup>44</sup>.

Aunque una respuesta inmune alterada parece sin lugar a dudas parte importante en la patogénesis del asma, cada vez hay más evidencia de que algunas manifestaciones específicas ocurren de manera independiente a la inflamación y presentan un impacto significativo en el desarrollo y gravedad de la enfermedad<sup>44</sup>.

## 3.2 Epidemiología

### 3.2.1 Prevalencia

La prevalencia es, en epidemiología, la proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población en estudio según el Diccionario la Real Academia Española<sup>45</sup>.

La incidencia se refiere al número de nuevos casos de la enfermedad en un tiempo preciso, habitualmente un año, en relación con el número de habitantes en el área geográfica del estudio y/o con otros factores de interés, como grupos de edad, sexo, etc., que pueden ser relevantes en el análisis de la enfermedad en el conjunto de la población. Lo ideal para utilizar comparaciones entre distintos territorios es utilizar la incidencia, aunque presenta mayores dificultades porque requiere un seguimiento exhaustivo y a largo plazo, con la dificultad añadida de que, en muchos casos, es difícil establecer el comienzo de la enfermedad. La correlación entre ambas medidas no es elevada porque la prevalencia viene determinada no sólo por la incidencia de la enfermedad, sino también por la duración de la misma y su mortalidad. A pesar de todo, debido a las razones anteriormente expuestas y sobre todo al hecho de que el asma es una enfermedad intermitente, los estudios de prevalencia se han generalizado más que los de incidencia. Los estudios de prevalencia deben tener una alta tasa de respuesta para garantizar la representatividad de los resultados<sup>46</sup>.

En 1992 Margolis et al<sup>47</sup> investigan, en Estados Unidos, acerca de la prevalencia de la enfermedad respiratoria desde la hipótesis, basada en la experiencia clínica, de que ésta pudiera estar relacionada con el nivel socioeconómico (previo a esta fecha sólo se habían diferenciado por nivel socioeconómico los rangos de mortalidad o factores en el ámbito hospitalario, nunca en la comunidad). Este estudio concluyó que este grupo sí tenía un riesgo incrementado de tos crónica y sibilancias (39% en el grupo de bajo nivel socioeconómico, 24% en el grupo medio y 14% en el grupo alto) y lo que es más importante, parcialmente atribuible a una serie de factores de riesgo (exposición al

humo del tabaco, hacinamiento, estrés, bajo peso al nacer y lactancia artificial), algunos de los cuales son modificables. Es decir, había logrado relacionar las sibilancias en la infancia con una serie de factores de riesgo, algunos cuya presencia se podía ver incrementada según el nivel socioeconómico, era un gran campo por explorar.

Actualmente en los Estados Unidos, según el Departamento de Salud, que basa sus datos en el National Health Interview Survey, realizado entre 2001 y 2010 y presentado en 2012, la prevalencia de asma se ha incrementado desde el 7,3% del año 2001 al 8,4% en 2010, presentando los niños entre 0-17 años una prevalencia del 9,5%. También aquí, veinte años después del estudio de Margolis et al, se incide en que uno de los factores de riesgo es la presencia de ingresos familiares por debajo del nivel de pobreza<sup>48</sup>.

Antes del año 1990, fueron muchos los estudios que hablaban de un aumento en la prevalencia del asma, pero la comparación de resultados de los distintos estudios, que utilizaban distintas definiciones de asma y diferentes metodologías en su realización, era difícil y la intención de verificar si la prevalencia del asma iba en aumento proporcionaba una débil evidencia científica. Se precisaban datos objetivos para poder establecer conclusiones<sup>3</sup>.

Para poder realizar comparaciones de la prevalencia del asma en diferentes partes del mundo y sus cambios en un periodo de tiempo se necesitaban medidas estandarizadas, esto es, medidas realizadas de la misma manera en diferentes lugares y momentos. La forma más habitual de hacer esto es mediante el empleo de cuestionarios, que es factible para encuestas a gran escala.

En 1990 comienza el primer estudio multicéntrico para aseverar la prevalencia de asma y enfermedad alérgica en el adulto joven usando un protocolo estandarizado: el ECRHS I (European Community Respiratory Health Survey). Recogió datos de los principales países europeos en dos etapas, una primera con cuestionarios y 200.000 participantes y una segunda clínica con 26.000 participantes<sup>49</sup>.

El proyecto homólogo al ECRHS para la edad pediátrica es el estudio ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood), el proyecto colaborativo de investigación mundial más grande realizado hasta la fecha comenzó en 1991, habiendo incluido más de 100 países y casi 2 millones de niños en sus 21 años de duración y tres fases de estudio.

### 3.2.1.1 Proyecto ISAAC

El estudio ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) fue un programa de investigación internacional que comenzó en 1991 con el objetivo de investigar asma, rinitis y eczema en niños dado el incremento que se estaba observando en países desarrollados. Nació con el objetivo de desarrollar medidas ambientales y monitorizar la enfermedad de cara a intervenciones que pudieran reducir la carga de estas enfermedades, especialmente en países en desarrollo. El proyecto ISAAC finalizó formalmente en 2012, aunque realizó su último estudio entre 2000 y 2003<sup>1,50</sup>.

La metodología de este proyecto está dividida en 3 fases:

- Fase I del estudio ISAAC<sup>51</sup>

La primera fase fue un estudio multicéntrico en dos grupos de niños, 13-14 años y 6-7 años. Los colegios se escogían de manera randomizada en un área geográfica determinada. Se repartieron cuestionarios que eran rellenados por los adolescentes en el colegio y en casa por los padres del grupo de 6-7 años de edad. Se precisaba que cada muestra tuviera al menos 3.000 niños por grupo de edad para que tuviera el suficiente poder estadístico.

En esta primera fase participaron en torno a 700.000 niños y se realizó en la mayoría de centros entre 1994 y 1995. Los datos eran enviados al International Data Centre en Auckland (Nueva Zelanda) donde se comprobaban y analizaban.

Se pudo describir la prevalencia y gravedad de asma, rinitis y eczema en esos dos grupos de edad en 156 centros de 56 países, de los que en la mayoría nunca se había hecho un estudio así anteriormente.

De la gran variabilidad de la prevalencia de síntomas de asma y enfermedad alérgica en todo el mundo y entre gente del mismo origen genético viviendo en diferentes ambientes se llegó a la conclusión que eran los factores ambientales la causa de esa variabilidad. También se realizaron estudios ecológicos analizando los datos de esta fase de los cuales se extrajeron hipótesis para futuros estudios.

#### ▪ Fase II del estudio ISAAC<sup>52</sup>

En esta fase se tomaron medidas de muestras representativas de la población a estudiar utilizando los instrumentos ya estandarizados de este proyecto. Las muestras eran más pequeñas que las de la primera fase (se recomendaban 1.000 niños por centro) como reflejo de unos procedimientos de muestreo intensivos.

Se midieron características de asma, rinoconjuntivitis y eczema que no se habían medido en fase uno y se desarrollaron preguntas adicionales estandarizadas sobre tos, atención médica, rinitis y eczema. También se proporcionó un cuestionario de manejo y factores de riesgo.

Se desarrollaron protocolos estandarizados para la realización y recogida de muestras y se realizó un test de medida de hiperrespuesta bronquial para compararlo con los resultados de los cuestionarios. Todos estos recursos empleados fueron publicados y la metodología validada en Alemania. Sistemáticamente también se recogieron datos ambientales para contribuir al análisis ecológico.

Se llevó a cabo en 30 centros de 22 países, 13 de ellos de la Unión Europea.

Esta fase ha permitido la descripción de la variabilidad de la prevalencia de la enfermedad más allá de la fase uno, de manera que los marcadores de

enfermedad se relacionaron con la exposición individual a los factores ambientales y a factores genéticos, mostrando la poca evidencia que los factores genéticos tienen en el asma y que la mayoría de asma, rinoconjuntivitis y eczema tiene una base no alérgica, especialmente en los países desarrollados.

- Fase III del estudio ISAAC<sup>53</sup>

Se trata de la repetición de la primera fase al menos cinco años después para los centros que hicieron la primera fase, incluyéndose nuevos centros que no habían participado y añadiéndose un cuestionario de medio ambiente. Este cuestionario preguntaba sobre dieta, altura, peso, cocina y calefacción, ejercicio, mascotas, tamaño del núcleo familiar y orden de nacimiento, estatus socioeconómico, inmigración y exposición al humo de tabaco.

Se llevó a cabo entre los años 2001 a 2003, siguiéndose el diseño ya empleado en fase uno: misma muestra, método de selección de los colegios y de selección de los niños. El hecho de que el periodo fuese al menos de cinco años se eligió con la intención de que fuese lo suficientemente corto para detectar cambios en lugares en los que los cambios medioambientales pudieran ocurrir rápidamente, como en sitios de baja prevalencia como Grecia o China, pero no demasiado corto para los que estos cambios ocurran más lentamente, como en lugares de alta prevalencia como Nueva Zelanda o Estados Unidos. El 85% llevó la fase tres al cabo de unos 6-8 años de la primera, con una media de 7 años de diferencia.

La fase tres del proyecto ISAAC obtuvo por primera vez unos datos a nivel internacional comparables en cuanto a la dirección y magnitud de cambio en los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eczema atópico.

La prevalencia del asma infantil se mostró ampliamente variable entre los distintos países, incluso entre centros del mismo país. Se preguntó a 798.685 chicos de 13-14 años (233 centros en 97 países) si habían notado sibilancias en los 12 meses previos, la más alta prevalencia (>20%) se observó en Iberoamérica y los países angloparlantes de Australia, Europa y América del Norte así como en Sudáfrica. La menor prevalencia (<5%) se observa en India,

Asia Pacífica, el este del Mediterráneo y el norte y este de Europa. En África la prevalencia fue en torno al 10-20%. También se estudió un grupo de niños en torno a los 6-7 años y los resultados fueron en general similares a los del grupo de mayor edad<sup>54</sup>.

También se estudió la prevalencia de síntomas de asma severo en los últimos 12 meses (definido como 4 ó más crisis de sibilantes, andar de noche con síntomas de asma una o más veces a la semana, y/o episodios de sibilantes lo suficientemente severos como para limitar la capacidad de hablar) también fueron muy variables, siendo mayor al 7,5% en muchos centros<sup>1</sup>.

En este proyecto también se estudió la prevalencia de asma en adultos jóvenes (18-45 años), por lo que las edades de cuya prevalencia se conoce menos son las edades medias de la vida y los adultos a partir de 45 años. No existen estudios internacionales estandarizados de la prevalencia de asma en el anciano.

El ISAAC fase III en España, durante los años 2001 y 2002 estudió a 28.445 niños de 6-7 años de 10 áreas (La Coruña, Asturias, Barcelona, Bilbao, Cartagena, Castellón, Madrid, Pamplona, San Sebastián y Valencia) y 31.257 adolescentes de 13-14 años de 11 áreas (las anteriores más Valladolid). La prevalencia de sibilancias recientes (últimos 12 meses) varió entre el 7,1 y el 12,9% a los 6-7 años, y entre el 7,1 y el 15,3% a los 13-14 años. El riesgo más elevado (*odds ratio* [OR] respecto al área de menor prevalencia) de presentar sibilancias recientes correspondió a los niños de La Coruña (OR = 1,96; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,65-2,33) y Bilbao (OR = 1,83; IC del 95%, 1,54-2,18) y los adolescentes de La Coruña (OR = 2,38; IC del 95%, 2,04-2,79) y Asturias (OR = 2,37; IC del 95%, 2,03-2,77). Se comprobó una fuerte correlación por edad en las prevalencias de sibilancias recientes de cada área geográfica ( $r = 0,72$ ). En España existen, desde edades tempranas, variaciones geográficas notables en la prevalencia de síntomas de asma. Éstos son más frecuentes en los niños y adolescentes que habitan en la fachada atlántica del país<sup>55</sup>.

Desde 1993 a 2003 los síntomas asmáticos aumentaron en los países con ingresos bajos y medianos, que previamente tenían niveles bajos de la

enfermedad, aunque en la mayoría de los países de alta prevalencia cambió poco, incluso descendió en algunos países. Se cree que cambios en el ambiente y estilo de vida jugaron su papel en esto aunque no está del todo bien explicado a pesar de que han sido numerosos los análisis acerca de posibles factores de riesgo y protectores que hubieran podido contribuir que han sido publicados. El solapamiento entre asma, rinoconjuntivitis y eczema que se observó también en la fase uno de este proyecto sugiere que puede que tengan diferentes etiologías, momento de aparición o curso clínico, probablemente relacionado con exposiciones ambientales concretas de cada lugar<sup>1,53,54</sup>.

Desde 2003 se desconocen la prevalencia y gravedad del asma a nivel mundial dado que no se han llevado a cabo más estudios de esta entidad<sup>1</sup>.

La GAN (Global Asthma Network) fue fundada en 2012 y se espera de ella que amplíe el trabajo del proyecto ISAAC.

### 3.2.1.2 Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)

El Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) es un estudio multicéntrico internacional, de tipo transversal, diseñado para evaluar la prevalencia, gravedad y otras características de las sibilancias en lactantes de Iberoamérica y Europa, durante el primer año de vida<sup>56</sup>.

Este estudio se inició en el año 2005 y ha sido desarrollado para determinar la prevalencia de las sibilancias, su frecuencia y gravedad, la asociación o relación con otras enfermedades respiratorias como neumonía y los factores de riesgo para sibilancias o neumonía en lactantes en sus primeros 12 meses de vida<sup>56</sup>.

El observatorio EISL de Respirar, sitio web oficial del Estudio, realiza un seguimiento pormenorizado de toda la información y las publicaciones que el EISL genera<sup>57</sup>.

La metodología empleada por EISL está basada en aquella empleada por ISAAC<sup>58</sup> y los centros participantes en EISL son aquellos que han participado exitosamente en las Fases I o III del ISAAC. El principal instrumento empleado es un cuestionario central de sibilancias durante el primer año en el cual se incorporan aspectos epidemiológicos, terapéuticos y ecológicos. Además el estudio incluye información demográfica y ambiental de cada centro. Como el principal objetivo de EISL es comparar los datos entre los centros y países, se ha estimado que cada centro de investigación deberá reclutar una muestra aleatoria de 1.000 a 3.000 lactantes entre 12 y 15 meses de edad. En aquellos centros en que la población de lactantes en ese rango de edad no permita satisfacer el tamaño de la muestra, esta deberá ser semejante a la de la población general de lactantes en ese rango de edad. Para completar el cuestionario sobre sibilancias y temas ambientales se aborda a los padres durante el control de salud de 12-15 meses en cualquiera de las instancias de control de salud dispuestos por los programas nacionales que existen para ese fin en los centros participantes. La validez del cuestionario ha sido investigada y ratificada en algunos de los centros participantes<sup>59</sup>.

El EISL se ha convertido en el estudio multicéntrico sobre sibilantes en el primer año de vida más grande realizado, incluyendo 30.093 niños de 17 centros (25.030 de 12 centros de Iberoamérica y 5.063 de 5 centros de Europa) en los datos publicados en 2010. De éstos, 1.172 niños conforman un grupo cuyas encuestas fueron realizadas en los centros de salud de la comarca de Cartagena.

Las sibilancias recurrentes en el primer año de vida, definidas como tres o más episodios de sibilancias en ese periodo, son frecuentes (20%), con una elevada proporción de niños con episodios frecuentes y severos: un 32.2% de los niños con sibilancias recurrentes tenía 7 ó más episodios (32.3% en Iberoamérica y 31.8% en Europa). Se observó que un 71% refería visitas a Urgencias debido a las sibilancias (74% en Iberoamérica y 55% en Europa) y un 26.8% de ingresos por sibilantes en ese primer año de vida (28.4% en Iberoamérica y 14.2% en Europa). Todo ello implica una gran carga de costes de salud a los países y a los padres en términos de uso de sistemas de salud y tratamientos<sup>8</sup>.

En el EISL la elevada proporción de niños con síntomas severos en sibilancias recurrentes (asociadas a visitas a servicios de urgencias, ingresos hospitalarios, interrupción del sueño y deterioro en la calidad de vida) se explicaría en parte por un pobre reconocimiento y manejo de los niños con asma recurrente más problemáticos. Otros factores contribuyentes podrían incluir una reticencia al diagnóstico del asma en la infancia, un retraso en la introducción del tratamiento adecuado, la prescripción de medicamentos de dudosa (antileucotrienos) o nula (antibióticos, jarabes para la tos, antihistamínicos...) eficacia o una pobre educación de los padres en el empleo de inhaladores o cámaras<sup>1</sup>.

El empleo de corticoterapia inhalada es común en el tratamiento de las sibilancias: el 91% de los niños con sibilancias recurrentes emplea broncodilatadores inhalados y el 46% corticoides inhalados (con diferencias según zonas), aunque su empleo en las sibilancias recurrentes es un tema controvertido dado el pequeño papel que jugarían en las sibilancias de origen viral<sup>60,61</sup>. Sin embargo, parece que sí se obtendrían mejores resultados en niños con sibilancias recurrentes con síntomas severos si se implementara el uso de corticoides inhalados en dosis y adherencia al tratamiento adecuados<sup>1</sup>.

En las guías basadas en la evidencia se sugiere la identificación de signos clínicos de gravedad como indicador del comienzo de la terapia con corticoides inhalados en el preescolar, con el propósito de disminuir el número y gravedad de las exacerbaciones<sup>14,15</sup>. No existe un consenso general en cuanto a la efectividad en el primer año de vida y las clasificaciones del asma infantil son difíciles de aplicar en este grupo de edad en la práctica clínica habitual.

El EISL encontró una fuerte asociación entre las sibilancias recurrentes en el primer año de vida, tanto en países ricos como en los que no, y el catarro común viral en los primeros tres meses de vida, asistencia a guarderías, sibilancias en los primeros tres meses de vida, sexo masculino, madre fumadora durante el embarazo e historia familiar de asma o rinitis. La lactancia materna durante más de tres meses y la educación maternal mostraron un efecto protector. Este estudio postula por lo tanto que evitar el tabaco durante el embarazo, retrasar la

asistencia a las guarderías, la lactancia materna durante al menos tres meses y mejorar la educación materna podrían ser estrategias efectivas en el descenso de la prevalencia de los sibilantes recurrentes<sup>7</sup>. Los virus responsables del catarro común son la causa más frecuente de exacerbación asmática a cualquier edad y cada vez es mayor la evidencia que apoya que los sibilantes en la infancia causados por rinovirus o virus respiratorio sincitial, entre otras cosas, son fuertes predictores del desarrollo de asma, deterioro de la función respiratoria e incremento de la hiperrespuesta bronquial en la infancia<sup>1,35,37</sup>.

Los datos del EISL apoyan con fuerza la necesidad de estrategias eficientes, realistas y fáciles de llevar a cabo en la educación y gestión de las sibilancias recurrentes, dirigidas tanto a padres como a los responsables de la salud, especialmente en países en desarrollo. Una identificación temprana y manejo adecuado de los niños con sibilantes recurrentes y síntomas severos disminuiría la prevalencia de estos episodios severos, las visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, el empleo de medicaciones inadecuadas y otras complicaciones. Por tanto, inciden con fuerza en el hecho de que las sibilancias recurrentes en la infancia, especialmente si los episodios son frecuentes o severos, no pueden ser consideradas una condición benigna por parte de autoridades o responsables de la salud<sup>1</sup>.

Hasta la realización del estudio EISL no se disponía de un cuestionario validado y estandarizado para este grupo de edad, por lo que proporcionó una herramienta válida para su uso en estudios multicéntricos internacionales.

#### ▪ Fase I: Estudio EISL en la población de niños de Cartagena<sup>7</sup>

Para el estudio EISL se completaron un total de 1172 encuestas pertenecientes a una población de niños de Cartagena. Estas encuestas fueron realizadas entre marzo del año 2005 y marzo de 2007 cuando los niños tenían sobre los 15 meses de vida. Los resultados referidos a la identificación de factores de riesgo/protección ajustados de sibilancias se presentaron en dos gráficas (mediante valores de odds ratio y su intervalo de confianza al 95%): una para

aquellos factores relacionados con los sibilantes ocasionales (1-2 episodios durante el primer año de vida) y otra para los factores relacionados con los sibilantes recurrentes (3 o más episodios durante el primer año de vida).

Como se ha referido anteriormente en el estudio EISL se encontró una fuerte asociación entre las sibilancias recurrentes en el primer año de vida, tanto en países ricos como en los que no, y unos factores de riesgo: el catarro común (viral) en los primeros tres meses de vida, la asistencia a guarderías, sibilantes en los primeros tres meses de vida, sexo masculino, madre fumadora durante el embarazo e historia familiar de asma o rinitis. La lactancia materna durante más de tres meses y la educación maternal mostraron un efecto protector.

A continuación se exponen los resultados del EISL para la población de Cartagena, que es la población que nos ocupa en este estudio.

De todos los factores que mostraron asociación en el grueso del EISL, en la población de Cartagena no se dio asociación para todos ellos. Así, para los *sibilantes ocasionales* (1-2 episodios durante el primer año de vida) mostraron asociación los siguientes factores (ver tabla 2, resaltada la significación estadística):

- Sexo masculino
- Antecedentes familiares de asma
- Madre fumadora durante el embarazo
- Resfriado durante los primeros tres meses
- Presencia de moho en domicilio

Para los *sibilantes recurrentes* (3 o más episodios durante el primer año de vida), en la población de Cartagena, mostraron asociación estadísticamente significativa (ver tabla 3, resaltada la significación estadística):

- Sexo masculino
- Antecedentes familiares de asma
- Madre fumadora durante el embarazo
- Resfriado durante los primeros tres meses

- Eccema infantil
- Asistencia a guardería

Por tanto, destacamos que de los factores demostrados en el EISL, específicamente en la población de Cartagena hay dos factores que no demostraron asociación ni con las sibilancias ocasionales ni con las recurrentes: el antecedente familiar de rinitis y la lactancia materna exclusiva más allá de los 3 primeros meses de vida (tablas 2 y 3).

Además hay otros dos factores que mostraron asociación en la población de Cartagena, se trata de la presencia de humedad en las paredes del domicilio para las sibilancias ocasionales (en el estudio EISL se demostró en las sibilancias recurrentes y no en las ocasionales) y la presencia de eczema infantil en los doce primeros meses de vida para las sibilancias recurrentes (de manera análoga al estudio EISL también mostró asociación para sibilancias ocasionales y no para las recurrentes) (tablas 2 y 3).

**Tabla 2:** Asociaciones entre los factores de riesgo/protectores estudiados y la presencia de *sibilantes ocasionales* (1-2 episodios) durante el primer año de vida (odds ratio con intervalo de confianza al 95% entre corchetes ajustados para todas las variables en la tabla)

Extraída de García-Marcos et al: International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life<sup>7</sup>

Adjusted associations between the studied risk/protective factors and having occasional wheezing (1–2 episodes) during the first year of life (odds ratios and 95% confidence intervals in brackets, adjusted for all factors in the table)

	Family history				Mould stains	Per additional persons at home	Per additional sibling	Breast feeding >3m	Attended nursery school	Colds during first 3 months	Mother smoked during pregnancy	Infant eczema	Rhinitis	Asthma	Male Gender	University studies in mother	Afro-American ethnicity	Pets at home																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
	Male Gender	Asthma	Rhinitis	Infant eczema																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Chile																			Santiago	1.16 (0.95–1.42)	1.55 (1.13–2.12)	1.38 (1.05–1.81)	1.47 (1.19–1.81)	1.44 (0.99–2.10)	1.01 (0.92–1.11)	0.84 (0.65–1.10)	1.93 (1.33–2.83)	1.64 (1.33–2.03)	1.64 (1.33–2.03)	1.79 (0.99–2.10)	1.47 (1.19–1.81)	1.38 (1.05–1.81)	1.55 (1.13–2.12)	1.16 (0.95–1.42)	0.75 (0.61–0.94)	NA	0.88 (0.71–1.08)	Valdivia	0.85 (0.72–1.01)	1.17 (0.92–1.48)	1.79 (1.45–2.21)	1.81 (1.52–2.14)	0.82 (0.59–1.13)	1.05 (0.96–1.14)	0.94 (0.77–1.15)	2.03 (1.57–2.63)	1.60 (1.33–1.92)	1.60 (1.33–1.92)	0.82 (0.59–1.13)	1.81 (1.52–2.14)	1.79 (1.45–2.21)	1.17 (0.92–1.48)	0.85 (0.72–1.01)	0.88 (0.74–1.06)	NA	1.24 (1.05–1.48)	Brazil																			Fortaleza	1.24 (0.91–1.69)	1.97 (1.43–2.72)	1.20 (0.88–1.63)	1.57 (1.15–2.16)	1.79 (1.05–3.01)	0.97 (0.86–1.09)	0.68 (0.49–0.93)	0.90 (0.38–2.17)	1.15 (0.82–1.61)	1.15 (0.82–1.61)	1.79 (1.05–3.01)	1.57 (1.15–2.16)	1.20 (0.88–1.63)	1.97 (1.43–2.72)	1.24 (0.91–1.69)	0.68 (0.47–0.98)	0.68	1.10 (0.80–1.52)	Recife	0.63 (0.45–0.89)	1.66 (1.17–2.37)	1.25 (0.87–1.81)	1.65 (1.15–2.37)	1.22 (0.71–2.10)	0.96 (0.85–1.08)	1.22 (0.85–1.75)	1.65 (1.09–2.51)	1.46 (1.02–2.09)	1.46 (1.02–2.09)	1.22 (0.71–2.10)	1.65 (1.15–2.37)	1.25 (0.87–1.81)	1.66 (1.17–2.37)	0.63 (0.45–0.89)	0.64	1.06	1.02 (0.70–1.49)	Belo Horizonte	1.32 (1.07–1.63)	1.30 (1.04–1.62)	1.48 (1.18–1.84)	1.30 (1.05–1.61)	1.26 (0.91–1.74)	1.04 (0.96–1.14)	0.81 (0.65–1.01)	1.58 (1.10–2.25)	1.40 (1.12–1.76)	1.40 (1.12–1.76)	1.26 (0.91–1.74)	1.30 (1.05–1.61)	1.48 (1.18–1.84)	1.30 (1.04–1.62)	1.32 (1.07–1.63)	1.08	1.09	1.01 (0.81–1.25)	Belem	1.29 (1.08–1.54)	1.24 (0.97–1.58)	1.31 (1.07–1.60)	1.38 (1.15–1.67)	1.61 (1.05–2.49)	1.04 (0.91–1.05)	1.11 (0.89–1.39)	2.35 (1.17–4.70)	1.31 (1.09–1.58)	1.31 (1.09–1.58)	1.61 (1.05–2.49)	1.38 (1.15–1.67)	1.31 (1.07–1.60)	1.24 (0.97–1.58)	1.29 (1.08–1.54)	1.06	0.89	1.28 (1.05–1.53)	Porto Alegre	1.22 (0.86–1.72)	1.77 (1.21–2.58)	1.03 (0.70–1.52)	1.12 (0.79–1.61)	1.36 (0.84–2.19)	1.16 (1.01–1.34)	0.75 (0.63–0.82)	1.61 (1.04–2.51)	1.61 (1.14–2.33)	1.61 (1.14–2.33)	1.36 (0.84–2.19)	1.12 (0.79–1.61)	1.03 (0.70–1.52)	1.77 (1.21–2.58)	1.22 (0.86–1.72)	0.26	0.90	1.05 (0.74–1.49)	Sao Paulo	1.20 (0.84–1.72)	2.05 (1.20–3.49)	1.45 (1.00–2.11)	1.41 (0.98–2.03)	2.41 (1.47–3.94)	1.05 (0.90–1.22)	0.91 (0.63–1.23)	1.97 (1.24–3.11)	1.80 (1.21–2.67)	1.80 (1.21–2.67)	2.41 (1.47–3.94)	1.41 (0.98–2.03)	1.45 (1.00–2.11)	2.05 (1.20–3.49)	1.20 (0.84–1.72)	0.97	1.26	1.02 (0.68–1.52)	Curitiba	1.20 (0.97–1.48)	1.21 (0.92–1.58)	1.29 (1.03–1.61)	1.31 (1.06–1.63)	0.91 (0.65–1.27)	1.01 (0.92–1.12)	0.96 (0.75–1.21)	1.49 (1.16–1.91)	1.48 (1.18–1.84)	1.48 (1.18–1.84)	0.91 (0.65–1.27)	1.31 (1.06–1.63)	1.29 (1.03–1.61)	1.21 (0.92–1.58)	1.20 (0.97–1.48)	0.88	0.69	0.88 (0.71–1.10)	Colombia																			Barranquilla	1.14 (0.89–1.47)	1.35 (1.00–1.83)	1.40 (1.07–1.83)	1.34 (1.04–1.74)	1.93 (0.94–3.97)	0.96 (0.89–1.03)	1.06 (0.80–1.40)	1.32 (0.75–2.32)	1.80 (1.39–2.33)	1.80 (1.39–2.33)	1.93 (0.94–3.97)	1.34 (1.04–1.74)	1.40 (1.07–1.83)	1.35 (1.00–1.83)	1.14 (0.89–1.47)	0.74	0.84	1.18 (0.91–1.53)	Venezuela																			Caracas	1.08 (0.90–1.30)	1.30 (1.07–1.58)	1.17 (0.96–1.42)	1.42 (1.17–1.72)	0.92 (0.65–1.30)	1.01 (0.94–1.08)	1.18 (0.89–1.43)	1.03 (0.81–1.33)	1.50 (1.24–1.81)	1.50 (1.24–1.81)	0.92 (0.65–1.30)	1.42 (1.17–1.72)	1.17 (0.96–1.42)	1.30 (1.07–1.58)	1.08 (0.90–1.30)	0.84	NA	1.00 (0.82–1.21)	Latin America Total	1.11 (0.99–1.24)	1.40 (1.25–1.55)	1.35 (1.24–1.47)	1.44 (1.34–1.56)	1.29 (1.05–1.58)	1.01 (0.98–1.04)	0.96 (0.87–1.07)	1.57 (1.33–1.86)	1.50 (1.40–1.61)	1.50 (1.40–1.61)	1.29 (1.05–1.58)	1.44 (1.34–1.56)	1.35 (1.24–1.47)	1.40 (1.25–1.55)	1.11 (0.99–1.24)	0.85	0.91	1.06 (0.97–1.16)	Spain																			Valencia	0.91 (0.61–1.35)	1.20 (0.60–2.38)	1.11 (0.69–1.80)	1.51 (0.78–2.91)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.82–1.51)	0.84 (0.55–1.26)	1.63 (0.98–2.72)	1.89 (1.24–2.90)	1.89 (1.24–2.90)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.78–2.91)	1.11 (0.69–1.80)	1.20 (0.60–2.38)	0.91 (0.61–1.35)	1.13	NA	0.96 (0.60–1.53)	Cartagena	1.55 (1.12–2.14)	2.01 (1.19–3.39)	0.88 (0.58–1.32)	1.02 (0.64–1.65)	1.67 (1.14–2.43)	1.07 (0.89–1.31)	0.93 (0.67–1.29)	1.23 (0.74–2.04)	1.46 (1.02–2.08)	1.46 (1.02–2.08)	1.67 (1.14–2.43)	1.02 (0.64–1.65)	0.88 (0.58–1.32)	2.01 (1.19–3.39)	1.55 (1.12–2.14)	2.09	NA	0.86 (0.60–1.24)	Bilbao	1.40 (0.98–2.00)	1.43 (0.82–2.50)	1.45 (0.91–2.30)	1.26 (0.73–2.18)	1.90 (1.13–2.89)	1.32 (0.93–1.86)	0.69 (0.49–0.98)	1.47 (0.98–2.19)	1.95 (1.29–2.95)	1.95 (1.29–2.95)	1.90 (1.13–2.89)	1.26 (0.73–2.18)	1.45 (0.91–2.30)	1.43 (0.82–2.50)	1.40 (0.98–2.00)	0.62	NA	0.81 (0.48–1.37)	La Coruña	2.20 (1.47–3.31)	2.13 (1.22–3.73)	1.40 (0.88–2.23)	1.71 (0.94–3.13)	2.61 (1.52–4.47)	0.91 (0.65–1.27)	1.08 (0.46–1.05)	2.01 (1.26–3.19)	2.36 (1.50–3.73)	2.36 (1.50–3.73)	2.61 (1.52–4.47)	1.71 (0.94–3.13)	1.40 (0.88–2.23)	2.13 (1.22–3.73)	2.20 (1.47–3.31)	1.55	NA	0.90 (0.57–1.41)	The Netherlands Europe Total	1.45 (1.12–1.87)	1.54 (1.27–1.91)	1.28 (1.01–1.62)	1.27 (1.00–1.60)	1.59 (1.14–2.23)	1.03 (0.89–1.19)	0.81 (0.69–0.96)	1.51 (1.24–1.84)	1.88 (1.58–2.25)	1.88 (1.58–2.25)	1.59 (1.14–2.23)	1.27 (1.00–1.60)	1.28 (1.01–1.62)	1.54 (1.27–1.91)	1.45 (1.12–1.87)	0.95	0.95	0.96 (0.79–1.16)	Total	1.18 (1.05–1.33)	1.42 (1.30–1.56)	1.34 (1.23–1.45)	1.43 (1.34–1.53)	1.37 (1.15–1.64)	1.01 (0.98–1.04)	1.02 (0.84–1.01)	1.55 (1.37–1.76)	1.56 (1.45–1.68)	1.56 (1.45–1.68)	1.37 (1.15–1.64)	1.43 (1.34–1.53)	1.34 (1.23–1.45)	1.42 (1.30–1.56)	1.18 (1.05–1.33)	0.86	0.86	1.05 (0.97–1.13)
Santiago	1.16 (0.95–1.42)	1.55 (1.13–2.12)	1.38 (1.05–1.81)	1.47 (1.19–1.81)	1.44 (0.99–2.10)	1.01 (0.92–1.11)	0.84 (0.65–1.10)	1.93 (1.33–2.83)	1.64 (1.33–2.03)	1.64 (1.33–2.03)	1.79 (0.99–2.10)	1.47 (1.19–1.81)	1.38 (1.05–1.81)	1.55 (1.13–2.12)	1.16 (0.95–1.42)	0.75 (0.61–0.94)	NA	0.88 (0.71–1.08)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Valdivia	0.85 (0.72–1.01)	1.17 (0.92–1.48)	1.79 (1.45–2.21)	1.81 (1.52–2.14)	0.82 (0.59–1.13)	1.05 (0.96–1.14)	0.94 (0.77–1.15)	2.03 (1.57–2.63)	1.60 (1.33–1.92)	1.60 (1.33–1.92)	0.82 (0.59–1.13)	1.81 (1.52–2.14)	1.79 (1.45–2.21)	1.17 (0.92–1.48)	0.85 (0.72–1.01)	0.88 (0.74–1.06)	NA	1.24 (1.05–1.48)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Brazil																			Fortaleza	1.24 (0.91–1.69)	1.97 (1.43–2.72)	1.20 (0.88–1.63)	1.57 (1.15–2.16)	1.79 (1.05–3.01)	0.97 (0.86–1.09)	0.68 (0.49–0.93)	0.90 (0.38–2.17)	1.15 (0.82–1.61)	1.15 (0.82–1.61)	1.79 (1.05–3.01)	1.57 (1.15–2.16)	1.20 (0.88–1.63)	1.97 (1.43–2.72)	1.24 (0.91–1.69)	0.68 (0.47–0.98)	0.68	1.10 (0.80–1.52)	Recife	0.63 (0.45–0.89)	1.66 (1.17–2.37)	1.25 (0.87–1.81)	1.65 (1.15–2.37)	1.22 (0.71–2.10)	0.96 (0.85–1.08)	1.22 (0.85–1.75)	1.65 (1.09–2.51)	1.46 (1.02–2.09)	1.46 (1.02–2.09)	1.22 (0.71–2.10)	1.65 (1.15–2.37)	1.25 (0.87–1.81)	1.66 (1.17–2.37)	0.63 (0.45–0.89)	0.64	1.06	1.02 (0.70–1.49)	Belo Horizonte	1.32 (1.07–1.63)	1.30 (1.04–1.62)	1.48 (1.18–1.84)	1.30 (1.05–1.61)	1.26 (0.91–1.74)	1.04 (0.96–1.14)	0.81 (0.65–1.01)	1.58 (1.10–2.25)	1.40 (1.12–1.76)	1.40 (1.12–1.76)	1.26 (0.91–1.74)	1.30 (1.05–1.61)	1.48 (1.18–1.84)	1.30 (1.04–1.62)	1.32 (1.07–1.63)	1.08	1.09	1.01 (0.81–1.25)	Belem	1.29 (1.08–1.54)	1.24 (0.97–1.58)	1.31 (1.07–1.60)	1.38 (1.15–1.67)	1.61 (1.05–2.49)	1.04 (0.91–1.05)	1.11 (0.89–1.39)	2.35 (1.17–4.70)	1.31 (1.09–1.58)	1.31 (1.09–1.58)	1.61 (1.05–2.49)	1.38 (1.15–1.67)	1.31 (1.07–1.60)	1.24 (0.97–1.58)	1.29 (1.08–1.54)	1.06	0.89	1.28 (1.05–1.53)	Porto Alegre	1.22 (0.86–1.72)	1.77 (1.21–2.58)	1.03 (0.70–1.52)	1.12 (0.79–1.61)	1.36 (0.84–2.19)	1.16 (1.01–1.34)	0.75 (0.63–0.82)	1.61 (1.04–2.51)	1.61 (1.14–2.33)	1.61 (1.14–2.33)	1.36 (0.84–2.19)	1.12 (0.79–1.61)	1.03 (0.70–1.52)	1.77 (1.21–2.58)	1.22 (0.86–1.72)	0.26	0.90	1.05 (0.74–1.49)	Sao Paulo	1.20 (0.84–1.72)	2.05 (1.20–3.49)	1.45 (1.00–2.11)	1.41 (0.98–2.03)	2.41 (1.47–3.94)	1.05 (0.90–1.22)	0.91 (0.63–1.23)	1.97 (1.24–3.11)	1.80 (1.21–2.67)	1.80 (1.21–2.67)	2.41 (1.47–3.94)	1.41 (0.98–2.03)	1.45 (1.00–2.11)	2.05 (1.20–3.49)	1.20 (0.84–1.72)	0.97	1.26	1.02 (0.68–1.52)	Curitiba	1.20 (0.97–1.48)	1.21 (0.92–1.58)	1.29 (1.03–1.61)	1.31 (1.06–1.63)	0.91 (0.65–1.27)	1.01 (0.92–1.12)	0.96 (0.75–1.21)	1.49 (1.16–1.91)	1.48 (1.18–1.84)	1.48 (1.18–1.84)	0.91 (0.65–1.27)	1.31 (1.06–1.63)	1.29 (1.03–1.61)	1.21 (0.92–1.58)	1.20 (0.97–1.48)	0.88	0.69	0.88 (0.71–1.10)	Colombia																			Barranquilla	1.14 (0.89–1.47)	1.35 (1.00–1.83)	1.40 (1.07–1.83)	1.34 (1.04–1.74)	1.93 (0.94–3.97)	0.96 (0.89–1.03)	1.06 (0.80–1.40)	1.32 (0.75–2.32)	1.80 (1.39–2.33)	1.80 (1.39–2.33)	1.93 (0.94–3.97)	1.34 (1.04–1.74)	1.40 (1.07–1.83)	1.35 (1.00–1.83)	1.14 (0.89–1.47)	0.74	0.84	1.18 (0.91–1.53)	Venezuela																			Caracas	1.08 (0.90–1.30)	1.30 (1.07–1.58)	1.17 (0.96–1.42)	1.42 (1.17–1.72)	0.92 (0.65–1.30)	1.01 (0.94–1.08)	1.18 (0.89–1.43)	1.03 (0.81–1.33)	1.50 (1.24–1.81)	1.50 (1.24–1.81)	0.92 (0.65–1.30)	1.42 (1.17–1.72)	1.17 (0.96–1.42)	1.30 (1.07–1.58)	1.08 (0.90–1.30)	0.84	NA	1.00 (0.82–1.21)	Latin America Total	1.11 (0.99–1.24)	1.40 (1.25–1.55)	1.35 (1.24–1.47)	1.44 (1.34–1.56)	1.29 (1.05–1.58)	1.01 (0.98–1.04)	0.96 (0.87–1.07)	1.57 (1.33–1.86)	1.50 (1.40–1.61)	1.50 (1.40–1.61)	1.29 (1.05–1.58)	1.44 (1.34–1.56)	1.35 (1.24–1.47)	1.40 (1.25–1.55)	1.11 (0.99–1.24)	0.85	0.91	1.06 (0.97–1.16)	Spain																			Valencia	0.91 (0.61–1.35)	1.20 (0.60–2.38)	1.11 (0.69–1.80)	1.51 (0.78–2.91)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.82–1.51)	0.84 (0.55–1.26)	1.63 (0.98–2.72)	1.89 (1.24–2.90)	1.89 (1.24–2.90)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.78–2.91)	1.11 (0.69–1.80)	1.20 (0.60–2.38)	0.91 (0.61–1.35)	1.13	NA	0.96 (0.60–1.53)	Cartagena	1.55 (1.12–2.14)	2.01 (1.19–3.39)	0.88 (0.58–1.32)	1.02 (0.64–1.65)	1.67 (1.14–2.43)	1.07 (0.89–1.31)	0.93 (0.67–1.29)	1.23 (0.74–2.04)	1.46 (1.02–2.08)	1.46 (1.02–2.08)	1.67 (1.14–2.43)	1.02 (0.64–1.65)	0.88 (0.58–1.32)	2.01 (1.19–3.39)	1.55 (1.12–2.14)	2.09	NA	0.86 (0.60–1.24)	Bilbao	1.40 (0.98–2.00)	1.43 (0.82–2.50)	1.45 (0.91–2.30)	1.26 (0.73–2.18)	1.90 (1.13–2.89)	1.32 (0.93–1.86)	0.69 (0.49–0.98)	1.47 (0.98–2.19)	1.95 (1.29–2.95)	1.95 (1.29–2.95)	1.90 (1.13–2.89)	1.26 (0.73–2.18)	1.45 (0.91–2.30)	1.43 (0.82–2.50)	1.40 (0.98–2.00)	0.62	NA	0.81 (0.48–1.37)	La Coruña	2.20 (1.47–3.31)	2.13 (1.22–3.73)	1.40 (0.88–2.23)	1.71 (0.94–3.13)	2.61 (1.52–4.47)	0.91 (0.65–1.27)	1.08 (0.46–1.05)	2.01 (1.26–3.19)	2.36 (1.50–3.73)	2.36 (1.50–3.73)	2.61 (1.52–4.47)	1.71 (0.94–3.13)	1.40 (0.88–2.23)	2.13 (1.22–3.73)	2.20 (1.47–3.31)	1.55	NA	0.90 (0.57–1.41)	The Netherlands Europe Total	1.45 (1.12–1.87)	1.54 (1.27–1.91)	1.28 (1.01–1.62)	1.27 (1.00–1.60)	1.59 (1.14–2.23)	1.03 (0.89–1.19)	0.81 (0.69–0.96)	1.51 (1.24–1.84)	1.88 (1.58–2.25)	1.88 (1.58–2.25)	1.59 (1.14–2.23)	1.27 (1.00–1.60)	1.28 (1.01–1.62)	1.54 (1.27–1.91)	1.45 (1.12–1.87)	0.95	0.95	0.96 (0.79–1.16)	Total	1.18 (1.05–1.33)	1.42 (1.30–1.56)	1.34 (1.23–1.45)	1.43 (1.34–1.53)	1.37 (1.15–1.64)	1.01 (0.98–1.04)	1.02 (0.84–1.01)	1.55 (1.37–1.76)	1.56 (1.45–1.68)	1.56 (1.45–1.68)	1.37 (1.15–1.64)	1.43 (1.34–1.53)	1.34 (1.23–1.45)	1.42 (1.30–1.56)	1.18 (1.05–1.33)	0.86	0.86	1.05 (0.97–1.13)																																																									
Fortaleza	1.24 (0.91–1.69)	1.97 (1.43–2.72)	1.20 (0.88–1.63)	1.57 (1.15–2.16)	1.79 (1.05–3.01)	0.97 (0.86–1.09)	0.68 (0.49–0.93)	0.90 (0.38–2.17)	1.15 (0.82–1.61)	1.15 (0.82–1.61)	1.79 (1.05–3.01)	1.57 (1.15–2.16)	1.20 (0.88–1.63)	1.97 (1.43–2.72)	1.24 (0.91–1.69)	0.68 (0.47–0.98)	0.68	1.10 (0.80–1.52)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Recife	0.63 (0.45–0.89)	1.66 (1.17–2.37)	1.25 (0.87–1.81)	1.65 (1.15–2.37)	1.22 (0.71–2.10)	0.96 (0.85–1.08)	1.22 (0.85–1.75)	1.65 (1.09–2.51)	1.46 (1.02–2.09)	1.46 (1.02–2.09)	1.22 (0.71–2.10)	1.65 (1.15–2.37)	1.25 (0.87–1.81)	1.66 (1.17–2.37)	0.63 (0.45–0.89)	0.64	1.06	1.02 (0.70–1.49)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Belo Horizonte	1.32 (1.07–1.63)	1.30 (1.04–1.62)	1.48 (1.18–1.84)	1.30 (1.05–1.61)	1.26 (0.91–1.74)	1.04 (0.96–1.14)	0.81 (0.65–1.01)	1.58 (1.10–2.25)	1.40 (1.12–1.76)	1.40 (1.12–1.76)	1.26 (0.91–1.74)	1.30 (1.05–1.61)	1.48 (1.18–1.84)	1.30 (1.04–1.62)	1.32 (1.07–1.63)	1.08	1.09	1.01 (0.81–1.25)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Belem	1.29 (1.08–1.54)	1.24 (0.97–1.58)	1.31 (1.07–1.60)	1.38 (1.15–1.67)	1.61 (1.05–2.49)	1.04 (0.91–1.05)	1.11 (0.89–1.39)	2.35 (1.17–4.70)	1.31 (1.09–1.58)	1.31 (1.09–1.58)	1.61 (1.05–2.49)	1.38 (1.15–1.67)	1.31 (1.07–1.60)	1.24 (0.97–1.58)	1.29 (1.08–1.54)	1.06	0.89	1.28 (1.05–1.53)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Porto Alegre	1.22 (0.86–1.72)	1.77 (1.21–2.58)	1.03 (0.70–1.52)	1.12 (0.79–1.61)	1.36 (0.84–2.19)	1.16 (1.01–1.34)	0.75 (0.63–0.82)	1.61 (1.04–2.51)	1.61 (1.14–2.33)	1.61 (1.14–2.33)	1.36 (0.84–2.19)	1.12 (0.79–1.61)	1.03 (0.70–1.52)	1.77 (1.21–2.58)	1.22 (0.86–1.72)	0.26	0.90	1.05 (0.74–1.49)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Sao Paulo	1.20 (0.84–1.72)	2.05 (1.20–3.49)	1.45 (1.00–2.11)	1.41 (0.98–2.03)	2.41 (1.47–3.94)	1.05 (0.90–1.22)	0.91 (0.63–1.23)	1.97 (1.24–3.11)	1.80 (1.21–2.67)	1.80 (1.21–2.67)	2.41 (1.47–3.94)	1.41 (0.98–2.03)	1.45 (1.00–2.11)	2.05 (1.20–3.49)	1.20 (0.84–1.72)	0.97	1.26	1.02 (0.68–1.52)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Curitiba	1.20 (0.97–1.48)	1.21 (0.92–1.58)	1.29 (1.03–1.61)	1.31 (1.06–1.63)	0.91 (0.65–1.27)	1.01 (0.92–1.12)	0.96 (0.75–1.21)	1.49 (1.16–1.91)	1.48 (1.18–1.84)	1.48 (1.18–1.84)	0.91 (0.65–1.27)	1.31 (1.06–1.63)	1.29 (1.03–1.61)	1.21 (0.92–1.58)	1.20 (0.97–1.48)	0.88	0.69	0.88 (0.71–1.10)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Colombia																			Barranquilla	1.14 (0.89–1.47)	1.35 (1.00–1.83)	1.40 (1.07–1.83)	1.34 (1.04–1.74)	1.93 (0.94–3.97)	0.96 (0.89–1.03)	1.06 (0.80–1.40)	1.32 (0.75–2.32)	1.80 (1.39–2.33)	1.80 (1.39–2.33)	1.93 (0.94–3.97)	1.34 (1.04–1.74)	1.40 (1.07–1.83)	1.35 (1.00–1.83)	1.14 (0.89–1.47)	0.74	0.84	1.18 (0.91–1.53)	Venezuela																			Caracas	1.08 (0.90–1.30)	1.30 (1.07–1.58)	1.17 (0.96–1.42)	1.42 (1.17–1.72)	0.92 (0.65–1.30)	1.01 (0.94–1.08)	1.18 (0.89–1.43)	1.03 (0.81–1.33)	1.50 (1.24–1.81)	1.50 (1.24–1.81)	0.92 (0.65–1.30)	1.42 (1.17–1.72)	1.17 (0.96–1.42)	1.30 (1.07–1.58)	1.08 (0.90–1.30)	0.84	NA	1.00 (0.82–1.21)	Latin America Total	1.11 (0.99–1.24)	1.40 (1.25–1.55)	1.35 (1.24–1.47)	1.44 (1.34–1.56)	1.29 (1.05–1.58)	1.01 (0.98–1.04)	0.96 (0.87–1.07)	1.57 (1.33–1.86)	1.50 (1.40–1.61)	1.50 (1.40–1.61)	1.29 (1.05–1.58)	1.44 (1.34–1.56)	1.35 (1.24–1.47)	1.40 (1.25–1.55)	1.11 (0.99–1.24)	0.85	0.91	1.06 (0.97–1.16)	Spain																			Valencia	0.91 (0.61–1.35)	1.20 (0.60–2.38)	1.11 (0.69–1.80)	1.51 (0.78–2.91)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.82–1.51)	0.84 (0.55–1.26)	1.63 (0.98–2.72)	1.89 (1.24–2.90)	1.89 (1.24–2.90)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.78–2.91)	1.11 (0.69–1.80)	1.20 (0.60–2.38)	0.91 (0.61–1.35)	1.13	NA	0.96 (0.60–1.53)	Cartagena	1.55 (1.12–2.14)	2.01 (1.19–3.39)	0.88 (0.58–1.32)	1.02 (0.64–1.65)	1.67 (1.14–2.43)	1.07 (0.89–1.31)	0.93 (0.67–1.29)	1.23 (0.74–2.04)	1.46 (1.02–2.08)	1.46 (1.02–2.08)	1.67 (1.14–2.43)	1.02 (0.64–1.65)	0.88 (0.58–1.32)	2.01 (1.19–3.39)	1.55 (1.12–2.14)	2.09	NA	0.86 (0.60–1.24)	Bilbao	1.40 (0.98–2.00)	1.43 (0.82–2.50)	1.45 (0.91–2.30)	1.26 (0.73–2.18)	1.90 (1.13–2.89)	1.32 (0.93–1.86)	0.69 (0.49–0.98)	1.47 (0.98–2.19)	1.95 (1.29–2.95)	1.95 (1.29–2.95)	1.90 (1.13–2.89)	1.26 (0.73–2.18)	1.45 (0.91–2.30)	1.43 (0.82–2.50)	1.40 (0.98–2.00)	0.62	NA	0.81 (0.48–1.37)	La Coruña	2.20 (1.47–3.31)	2.13 (1.22–3.73)	1.40 (0.88–2.23)	1.71 (0.94–3.13)	2.61 (1.52–4.47)	0.91 (0.65–1.27)	1.08 (0.46–1.05)	2.01 (1.26–3.19)	2.36 (1.50–3.73)	2.36 (1.50–3.73)	2.61 (1.52–4.47)	1.71 (0.94–3.13)	1.40 (0.88–2.23)	2.13 (1.22–3.73)	2.20 (1.47–3.31)	1.55	NA	0.90 (0.57–1.41)	The Netherlands Europe Total	1.45 (1.12–1.87)	1.54 (1.27–1.91)	1.28 (1.01–1.62)	1.27 (1.00–1.60)	1.59 (1.14–2.23)	1.03 (0.89–1.19)	0.81 (0.69–0.96)	1.51 (1.24–1.84)	1.88 (1.58–2.25)	1.88 (1.58–2.25)	1.59 (1.14–2.23)	1.27 (1.00–1.60)	1.28 (1.01–1.62)	1.54 (1.27–1.91)	1.45 (1.12–1.87)	0.95	0.95	0.96 (0.79–1.16)	Total	1.18 (1.05–1.33)	1.42 (1.30–1.56)	1.34 (1.23–1.45)	1.43 (1.34–1.53)	1.37 (1.15–1.64)	1.01 (0.98–1.04)	1.02 (0.84–1.01)	1.55 (1.37–1.76)	1.56 (1.45–1.68)	1.56 (1.45–1.68)	1.37 (1.15–1.64)	1.43 (1.34–1.53)	1.34 (1.23–1.45)	1.42 (1.30–1.56)	1.18 (1.05–1.33)	0.86	0.86	1.05 (0.97–1.13)																																																																																																																																																																																																																	
Barranquilla	1.14 (0.89–1.47)	1.35 (1.00–1.83)	1.40 (1.07–1.83)	1.34 (1.04–1.74)	1.93 (0.94–3.97)	0.96 (0.89–1.03)	1.06 (0.80–1.40)	1.32 (0.75–2.32)	1.80 (1.39–2.33)	1.80 (1.39–2.33)	1.93 (0.94–3.97)	1.34 (1.04–1.74)	1.40 (1.07–1.83)	1.35 (1.00–1.83)	1.14 (0.89–1.47)	0.74	0.84	1.18 (0.91–1.53)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Venezuela																			Caracas	1.08 (0.90–1.30)	1.30 (1.07–1.58)	1.17 (0.96–1.42)	1.42 (1.17–1.72)	0.92 (0.65–1.30)	1.01 (0.94–1.08)	1.18 (0.89–1.43)	1.03 (0.81–1.33)	1.50 (1.24–1.81)	1.50 (1.24–1.81)	0.92 (0.65–1.30)	1.42 (1.17–1.72)	1.17 (0.96–1.42)	1.30 (1.07–1.58)	1.08 (0.90–1.30)	0.84	NA	1.00 (0.82–1.21)	Latin America Total	1.11 (0.99–1.24)	1.40 (1.25–1.55)	1.35 (1.24–1.47)	1.44 (1.34–1.56)	1.29 (1.05–1.58)	1.01 (0.98–1.04)	0.96 (0.87–1.07)	1.57 (1.33–1.86)	1.50 (1.40–1.61)	1.50 (1.40–1.61)	1.29 (1.05–1.58)	1.44 (1.34–1.56)	1.35 (1.24–1.47)	1.40 (1.25–1.55)	1.11 (0.99–1.24)	0.85	0.91	1.06 (0.97–1.16)	Spain																			Valencia	0.91 (0.61–1.35)	1.20 (0.60–2.38)	1.11 (0.69–1.80)	1.51 (0.78–2.91)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.82–1.51)	0.84 (0.55–1.26)	1.63 (0.98–2.72)	1.89 (1.24–2.90)	1.89 (1.24–2.90)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.78–2.91)	1.11 (0.69–1.80)	1.20 (0.60–2.38)	0.91 (0.61–1.35)	1.13	NA	0.96 (0.60–1.53)	Cartagena	1.55 (1.12–2.14)	2.01 (1.19–3.39)	0.88 (0.58–1.32)	1.02 (0.64–1.65)	1.67 (1.14–2.43)	1.07 (0.89–1.31)	0.93 (0.67–1.29)	1.23 (0.74–2.04)	1.46 (1.02–2.08)	1.46 (1.02–2.08)	1.67 (1.14–2.43)	1.02 (0.64–1.65)	0.88 (0.58–1.32)	2.01 (1.19–3.39)	1.55 (1.12–2.14)	2.09	NA	0.86 (0.60–1.24)	Bilbao	1.40 (0.98–2.00)	1.43 (0.82–2.50)	1.45 (0.91–2.30)	1.26 (0.73–2.18)	1.90 (1.13–2.89)	1.32 (0.93–1.86)	0.69 (0.49–0.98)	1.47 (0.98–2.19)	1.95 (1.29–2.95)	1.95 (1.29–2.95)	1.90 (1.13–2.89)	1.26 (0.73–2.18)	1.45 (0.91–2.30)	1.43 (0.82–2.50)	1.40 (0.98–2.00)	0.62	NA	0.81 (0.48–1.37)	La Coruña	2.20 (1.47–3.31)	2.13 (1.22–3.73)	1.40 (0.88–2.23)	1.71 (0.94–3.13)	2.61 (1.52–4.47)	0.91 (0.65–1.27)	1.08 (0.46–1.05)	2.01 (1.26–3.19)	2.36 (1.50–3.73)	2.36 (1.50–3.73)	2.61 (1.52–4.47)	1.71 (0.94–3.13)	1.40 (0.88–2.23)	2.13 (1.22–3.73)	2.20 (1.47–3.31)	1.55	NA	0.90 (0.57–1.41)	The Netherlands Europe Total	1.45 (1.12–1.87)	1.54 (1.27–1.91)	1.28 (1.01–1.62)	1.27 (1.00–1.60)	1.59 (1.14–2.23)	1.03 (0.89–1.19)	0.81 (0.69–0.96)	1.51 (1.24–1.84)	1.88 (1.58–2.25)	1.88 (1.58–2.25)	1.59 (1.14–2.23)	1.27 (1.00–1.60)	1.28 (1.01–1.62)	1.54 (1.27–1.91)	1.45 (1.12–1.87)	0.95	0.95	0.96 (0.79–1.16)	Total	1.18 (1.05–1.33)	1.42 (1.30–1.56)	1.34 (1.23–1.45)	1.43 (1.34–1.53)	1.37 (1.15–1.64)	1.01 (0.98–1.04)	1.02 (0.84–1.01)	1.55 (1.37–1.76)	1.56 (1.45–1.68)	1.56 (1.45–1.68)	1.37 (1.15–1.64)	1.43 (1.34–1.53)	1.34 (1.23–1.45)	1.42 (1.30–1.56)	1.18 (1.05–1.33)	0.86	0.86	1.05 (0.97–1.13)																																																																																																																																																																																																																																																							
Caracas	1.08 (0.90–1.30)	1.30 (1.07–1.58)	1.17 (0.96–1.42)	1.42 (1.17–1.72)	0.92 (0.65–1.30)	1.01 (0.94–1.08)	1.18 (0.89–1.43)	1.03 (0.81–1.33)	1.50 (1.24–1.81)	1.50 (1.24–1.81)	0.92 (0.65–1.30)	1.42 (1.17–1.72)	1.17 (0.96–1.42)	1.30 (1.07–1.58)	1.08 (0.90–1.30)	0.84	NA	1.00 (0.82–1.21)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Latin America Total	1.11 (0.99–1.24)	1.40 (1.25–1.55)	1.35 (1.24–1.47)	1.44 (1.34–1.56)	1.29 (1.05–1.58)	1.01 (0.98–1.04)	0.96 (0.87–1.07)	1.57 (1.33–1.86)	1.50 (1.40–1.61)	1.50 (1.40–1.61)	1.29 (1.05–1.58)	1.44 (1.34–1.56)	1.35 (1.24–1.47)	1.40 (1.25–1.55)	1.11 (0.99–1.24)	0.85	0.91	1.06 (0.97–1.16)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Spain																			Valencia	0.91 (0.61–1.35)	1.20 (0.60–2.38)	1.11 (0.69–1.80)	1.51 (0.78–2.91)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.82–1.51)	0.84 (0.55–1.26)	1.63 (0.98–2.72)	1.89 (1.24–2.90)	1.89 (1.24–2.90)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.78–2.91)	1.11 (0.69–1.80)	1.20 (0.60–2.38)	0.91 (0.61–1.35)	1.13	NA	0.96 (0.60–1.53)	Cartagena	1.55 (1.12–2.14)	2.01 (1.19–3.39)	0.88 (0.58–1.32)	1.02 (0.64–1.65)	1.67 (1.14–2.43)	1.07 (0.89–1.31)	0.93 (0.67–1.29)	1.23 (0.74–2.04)	1.46 (1.02–2.08)	1.46 (1.02–2.08)	1.67 (1.14–2.43)	1.02 (0.64–1.65)	0.88 (0.58–1.32)	2.01 (1.19–3.39)	1.55 (1.12–2.14)	2.09	NA	0.86 (0.60–1.24)	Bilbao	1.40 (0.98–2.00)	1.43 (0.82–2.50)	1.45 (0.91–2.30)	1.26 (0.73–2.18)	1.90 (1.13–2.89)	1.32 (0.93–1.86)	0.69 (0.49–0.98)	1.47 (0.98–2.19)	1.95 (1.29–2.95)	1.95 (1.29–2.95)	1.90 (1.13–2.89)	1.26 (0.73–2.18)	1.45 (0.91–2.30)	1.43 (0.82–2.50)	1.40 (0.98–2.00)	0.62	NA	0.81 (0.48–1.37)	La Coruña	2.20 (1.47–3.31)	2.13 (1.22–3.73)	1.40 (0.88–2.23)	1.71 (0.94–3.13)	2.61 (1.52–4.47)	0.91 (0.65–1.27)	1.08 (0.46–1.05)	2.01 (1.26–3.19)	2.36 (1.50–3.73)	2.36 (1.50–3.73)	2.61 (1.52–4.47)	1.71 (0.94–3.13)	1.40 (0.88–2.23)	2.13 (1.22–3.73)	2.20 (1.47–3.31)	1.55	NA	0.90 (0.57–1.41)	The Netherlands Europe Total	1.45 (1.12–1.87)	1.54 (1.27–1.91)	1.28 (1.01–1.62)	1.27 (1.00–1.60)	1.59 (1.14–2.23)	1.03 (0.89–1.19)	0.81 (0.69–0.96)	1.51 (1.24–1.84)	1.88 (1.58–2.25)	1.88 (1.58–2.25)	1.59 (1.14–2.23)	1.27 (1.00–1.60)	1.28 (1.01–1.62)	1.54 (1.27–1.91)	1.45 (1.12–1.87)	0.95	0.95	0.96 (0.79–1.16)	Total	1.18 (1.05–1.33)	1.42 (1.30–1.56)	1.34 (1.23–1.45)	1.43 (1.34–1.53)	1.37 (1.15–1.64)	1.01 (0.98–1.04)	1.02 (0.84–1.01)	1.55 (1.37–1.76)	1.56 (1.45–1.68)	1.56 (1.45–1.68)	1.37 (1.15–1.64)	1.43 (1.34–1.53)	1.34 (1.23–1.45)	1.42 (1.30–1.56)	1.18 (1.05–1.33)	0.86	0.86	1.05 (0.97–1.13)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Valencia	0.91 (0.61–1.35)	1.20 (0.60–2.38)	1.11 (0.69–1.80)	1.51 (0.78–2.91)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.82–1.51)	0.84 (0.55–1.26)	1.63 (0.98–2.72)	1.89 (1.24–2.90)	1.89 (1.24–2.90)	1.43 (0.84–2.45)	1.11 (0.78–2.91)	1.11 (0.69–1.80)	1.20 (0.60–2.38)	0.91 (0.61–1.35)	1.13	NA	0.96 (0.60–1.53)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Cartagena	1.55 (1.12–2.14)	2.01 (1.19–3.39)	0.88 (0.58–1.32)	1.02 (0.64–1.65)	1.67 (1.14–2.43)	1.07 (0.89–1.31)	0.93 (0.67–1.29)	1.23 (0.74–2.04)	1.46 (1.02–2.08)	1.46 (1.02–2.08)	1.67 (1.14–2.43)	1.02 (0.64–1.65)	0.88 (0.58–1.32)	2.01 (1.19–3.39)	1.55 (1.12–2.14)	2.09	NA	0.86 (0.60–1.24)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Bilbao	1.40 (0.98–2.00)	1.43 (0.82–2.50)	1.45 (0.91–2.30)	1.26 (0.73–2.18)	1.90 (1.13–2.89)	1.32 (0.93–1.86)	0.69 (0.49–0.98)	1.47 (0.98–2.19)	1.95 (1.29–2.95)	1.95 (1.29–2.95)	1.90 (1.13–2.89)	1.26 (0.73–2.18)	1.45 (0.91–2.30)	1.43 (0.82–2.50)	1.40 (0.98–2.00)	0.62	NA	0.81 (0.48–1.37)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
La Coruña	2.20 (1.47–3.31)	2.13 (1.22–3.73)	1.40 (0.88–2.23)	1.71 (0.94–3.13)	2.61 (1.52–4.47)	0.91 (0.65–1.27)	1.08 (0.46–1.05)	2.01 (1.26–3.19)	2.36 (1.50–3.73)	2.36 (1.50–3.73)	2.61 (1.52–4.47)	1.71 (0.94–3.13)	1.40 (0.88–2.23)	2.13 (1.22–3.73)	2.20 (1.47–3.31)	1.55	NA	0.90 (0.57–1.41)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
The Netherlands Europe Total	1.45 (1.12–1.87)	1.54 (1.27–1.91)	1.28 (1.01–1.62)	1.27 (1.00–1.60)	1.59 (1.14–2.23)	1.03 (0.89–1.19)	0.81 (0.69–0.96)	1.51 (1.24–1.84)	1.88 (1.58–2.25)	1.88 (1.58–2.25)	1.59 (1.14–2.23)	1.27 (1.00–1.60)	1.28 (1.01–1.62)	1.54 (1.27–1.91)	1.45 (1.12–1.87)	0.95	0.95	0.96 (0.79–1.16)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Total	1.18 (1.05–1.33)	1.42 (1.30–1.56)	1.34 (1.23–1.45)	1.43 (1.34–1.53)	1.37 (1.15–1.64)	1.01 (0.98–1.04)	1.02 (0.84–1.01)	1.55 (1.37–1.76)	1.56 (1.45–1.68)	1.56 (1.45–1.68)	1.37 (1.15–1.64)	1.43 (1.34–1.53)	1.34 (1.23–1.45)	1.42 (1.30–1.56)	1.18 (1.05–1.33)	0.86	0.86	1.05 (0.97–1.13)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		

NA, not available because of <5 individuals in a given cell.

**Tabla 3:** Asociaciones entre los factores de riesgo/protectores estudiados y la presencia de *sibilantes recurrentes* (3 o más episodios) durante el primer año de vida (odds ratio con intervalo de confianza al 95% entre corchetes ajustados para todas las variables en la tabla)

Extraída de García-Marcos et al: International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life<sup>7</sup>

Adjusted associations between the studied risk/protective factors and having recurrent wheezing (3 or more episodes) during the first year of life (odds ratios and 95% confidence intervals in brackets, adjusted for all factors in the table)

	Family history													
	Male Gender	Asthma	Rhinitis	Infant eczema	Mother smoked during pregnancy	Colics during first 3 months	Attended nursery school	Breast feeding >3m	Per additional Sibling	Per additional persons at home	Mould stains	University studies in mother	Afro-American ethnicity	Pets at home
Chile														
Santiago	1.45 (1.10-1.91)	2.34 (1.60-3.40)	1.67 (1.19-2.35)	1.94 (1.47-2.56)	1.24 (0.77-2.01)	4.60 (3.48-6.08)	4.02 (2.45-6.58)	0.58 (0.42-0.81)	1.19 (1.06-1.34)	1.15 (1.08-1.23)	1.38 (0.99-1.92)	1.02 (0.76-1.37)	NA	0.89 (0.67-1.17)
Valdivia	2.00 (1.59-2.53)	1.17 (0.88-1.57)	1.85 (1.40-2.43)	2.43 (1.95-3.04)	1.02 (0.71-1.48)	6.04 (4.76-7.66)	4.23 (3.11-5.76)	0.73 (0.57-0.94)	1.21 (1.09-1.35)	0.97 (0.90-1.05)	1.72 (1.36-2.17)	0.90 (0.71-1.15)	NA	0.66 (0.53-0.84)
Brazil														
Fortaleza	1.70 (1.22-2.36)	2.83 (2.02-3.95)	0.77 (0.55-1.07)	1.66 (1.19-2.32)	1.73 (0.99-3.02)	2.68 (1.92-3.73)	1.38 (0.59-3.25)	0.80 (0.57-1.13)	0.97 (0.86-1.10)	1.07 (0.99-1.14)	1.65 (1.07-2.55)	0.61 (0.41-0.91)	1.16 (0.93-1.62)	1.05 (0.74-1.48)
Recife	1.16 (0.83-1.61)	1.89 (1.36-2.63)	1.65 (1.16-2.32)	1.50 (1.08-2.09)	1.20 (0.79-1.96)	2.47 (1.78-3.42)	2.17 (1.50-3.14)	0.98 (0.71-1.37)	0.96 (0.85-1.07)	1.03 (0.95-1.11)	1.17 (0.83-1.65)	0.59 (0.40-0.87)	1.74 (1.24-2.45)	0.80 (0.56-1.15)
Belo Horizonte	1.38 (1.11-1.70)	1.83 (1.47-2.27)	1.39 (1.12-1.74)	1.49 (1.20-1.85)	1.27 (0.92-1.74)	2.68 (2.16-3.32)	3.08 (2.22-4.27)	0.66 (0.53-0.82)	1.02 (0.93-1.11)	1.06 (1.00-1.13)	1.37 (1.10-1.71)	0.91 (0.72-1.16)	1.05 (0.84-1.29)	0.96 (0.77-1.18)
Belem	1.51 (1.25-1.84)	1.93 (1.53-2.45)	1.86 (1.51-2.29)	1.64 (1.34-2.02)	2.04 (1.32-3.14)	2.45 (2.01-2.97)	1.55 (0.67-3.62)	0.93 (0.73-1.17)	1.01 (0.94-1.09)	1.04 (1.00-1.09)	1.15 (0.93-1.44)	0.83 (0.66-1.04)	1.43 (1.16-1.76)	1.09 (0.89-1.33)
Porto Alegre	1.27 (0.90-1.81)	2.37 (1.63-3.44)	1.08 (0.74-1.58)	1.45 (1.01-2.10)	1.93 (1.21-3.09)	4.07 (2.82-5.88)	2.53 (1.63-3.92)	0.78 (0.36-1.66)	1.21 (1.06-1.38)	1.02 (0.92-1.13)	0.83 (0.58-1.19)	0.54 (0.21-1.40)	1.29 (0.86-1.94)	1.14 (0.79-1.63)
Sao Paulo	1.68 (1.19-2.37)	2.29 (1.40-3.76)	1.71 (1.20-2.44)	1.74 (1.23-2.46)	2.09 (1.31-3.35)	2.90 (2.03-4.16)	2.97 (1.95-4.54)	0.65 (0.45-0.92)	1.08 (0.92-1.25)	0.97 (0.86-1.11)	1.81 (1.27-2.58)	0.92 (0.63-1.33)	1.21 (0.92-1.77)	1.34 (0.92-1.93)
Curitiba	1.52 (1.21-1.91)	1.78 (1.36-2.32)	1.53 (1.20-1.95)	1.29 (1.03-1.63)	1.63 (1.20-2.22)	2.62 (2.08-3.29)	2.31 (2.08-2.97)	0.76 (0.59-0.97)	1.06 (0.97-1.17)	1.05 (0.98-1.12)	1.39 (1.10-1.77)	0.67 (0.52-0.86)	1.14 (0.94-1.55)	1.04 (0.83-1.31)
Colombia														
Barranquilla	1.12 (0.80-1.55)	1.41 (0.96-2.08)	1.38 (0.93-1.96)	1.60 (1.14-2.23)	1.93 (0.79-4.70)	2.87 (2.07-3.97)	1.28 (0.61-2.69)	1.05 (0.74-1.50)	0.94 (0.86-1.03)	1.06 (1.01-1.10)	1.78 (1.27-2.49)	0.55 (0.38-0.78)	1.32 (0.74-2.35)	0.98 (0.70-1.38)
Venezuela														
Caracas	1.20 (0.95-1.50)	2.04 (1.62-2.56)	1.55 (1.24-1.95)	1.66 (1.33-2.07)	0.97 (0.65-1.43)	2.71 (2.16-3.38)	1.91 (1.47-2.48)	0.95 (0.76-1.18)	1.01 (0.93-1.09)	1.01 (0.98-1.05)	1.19 (0.93-1.50)	0.97 (0.77-1.21)	NA	0.91 (0.72-1.14)
Latin America Total	1.44 (1.30-1.60)	1.91 (1.67-2.20)	1.47 (1.23-1.70)	1.66 (1.48-1.86)	1.44 (1.22-1.71)	3.13 (2.60-3.78)	2.50 (2.04-3.08)	0.80 (0.71-0.89)	1.05 (1.00-1.11)	1.04 (1.02-1.07)	1.36 (1.20-1.55)	0.80 (0.70-0.90)	1.26 (1.12-1.42)	0.95 (0.86-1.07)
Spain														
Valencia	2.26 (1.32-3.75)	1.19 (0.55-2.56)	1.37 (0.73-2.40)	3.09 (1.60-5.97)	1.17 (0.59-2.31)	3.71 (2.27-6.05)	2.31 (1.30-4.10)	0.59 (0.36-0.96)	1.52 (1.16-2.00)	0.78 (0.59-1.05)	1.26 (0.36-4.36)	0.93 (0.53-1.62)	NA	0.95 (0.55-1.66)
Cartagena	2.00 (1.32-3.03)	3.48 (1.94-6.25)	0.72 (0.43-1.21)	1.97 (1.19-3.25)	1.87 (1.18-2.97)	3.82 (2.57-5.74)	2.10 (1.20-3.66)	0.73 (0.47-1.11)	1.09 (0.88-1.35)	1.09 (0.94-1.25)	1.54 (0.85-2.80)	0.76 (0.48-1.20)	NA	1.13 (0.73-1.75)
Bilbao	1.47 (0.99-2.19)	2.71 (1.49-4.93)	1.16 (0.70-1.91)	2.54 (1.46-4.42)	1.42 (0.84-2.42)	2.03 (1.26-3.29)	5.69 (3.75-8.63)	0.66 (0.44-0.98)	1.50 (1.04-2.19)	1.02 (0.76-1.39)	2.79 (1.53-5.11)	3.58 (1.43-8.94)	NA	0.65 (0.31-1.34)
La Coruña	4.22 (2.47-7.20)	1.01 (0.47-2.17)	1.28 (0.70-2.34)	1.77 (0.87-3.59)	2.89 (1.58-5.37)	3.72 (2.21-6.26)	4.15 (2.43-7.08)	1.02 (0.62-1.69)	1.23 (0.92-1.64)	0.99 (0.88-1.11)	1.07 (0.57-2.03)	1.09 (0.55-2.20)	NA	0.73 (0.41-1.30)
The Netherlands														
Zwolle	1.57 (1.04-2.35)	1.91 (1.14-3.21)	1.78 (1.13-2.70)	2.03 (1.31-3.13)	1.00 (0.48-2.10)	2.89 (1.92-4.35)	2.29 (1.51-3.47)	0.93 (0.62-1.41)	0.99 (0.79-1.23)	1.11 (0.86-1.43)	2.68 (1.25-5.74)	NA	NA	1.15 (0.76-1.73)
Europe Total	2.07 (1.49-2.90)	1.94 (1.26-2.99)	1.23 (0.90-1.68)	2.19 (1.72-2.80)	1.61 (1.15-2.25)	3.15 (2.51-3.97)	3.09 (2.04-4.67)	0.77 (0.63-0.93)	1.21 (1.03-1.44)	1.01 (0.93-1.11)	1.78 (1.20-2.66)	1.16 (0.68-2.00)	NA	0.98 (0.78-1.23)
Total	1.55 (1.39-1.75)	1.93 (1.69-2.20)	1.42 (1.25-1.62)	1.73 (1.56-1.92)	1.48 (1.29-1.72)	3.14 (2.69-3.65)	2.66 (2.21-3.21)	0.79 (0.72-0.87)	1.07 (1.02-1.13)	1.04 (1.02-1.07)	1.41 (1.25-1.60)	0.83 (0.70-0.94)	NA	0.96 (0.87-1.05)

NA, not available because of <5 individuals in a given cell.

- Fase II: “Estudio de las sibilancias en la infancia en Cartagena desde la perspectiva del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes”<sup>9</sup>

Como ya se ha mencionado, para el estudio EISL se completaron un total de 1172 encuestas pertenecientes a una población de niños de Cartagena. Estas encuestas fueron realizadas entre marzo del año 2005 y marzo de 2007 cuando los niños tenían sobre los 15 meses de vida. Esta población de niños fue estudiada nuevamente en el último trimestre de 2008, publicándose en 2013 la tesis doctoral titulada “Estudio de las sibilancias en la infancia en Cartagena desde la perspectiva del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes” llevada a cabo por la doctora Mercedes Ramírez en la Universidad de Murcia<sup>9</sup>.

En este estudio se creó la variable denominada “evolución de sibilancias”, definida como la presencia o ausencia de sibilancias en la primera y/o segunda fase del estudio, estableciéndose cuatro fenotipos en relación a las sibilancias:

1. Grupo I; sanos: niños que nunca habían tenido sibilancias
2. Grupo II; remitentes: aquellos niños que presentaron sibilancias en la fase I del estudio pero que desaparecieron al realizar la encuesta de la fase II
3. Grupo III; persistentes: este grupo incluye a aquellos niños que presentaron sibilancias en ambas fases
4. Grupo IV; incidentes: a este grupo pertenecen aquellos niños que sí presentaron sibilancias en la segunda fase del estudio pero no en la primera fase

Con el objetivo de analizar la asociación entre los diferentes fenotipos de sibilancias y los factores de riesgo/protección, se realizó un análisis multivariante empleando como variable dependiente la variable “evolución de sibilancias”. Se quería evaluar qué factores de riesgo/protección ya demostrados en el primer año de vida estaban asociados a cada uno de los fenotipos de sibilancias descritos anteriormente (remitentes, incidentes y persistentes).

Las conclusiones de la doctora Ramírez se presentan a continuación:

- En el grupo de niños “remitentes”, los factores de riesgo que mostraron una asociación significativa fueron: sexo masculino, hábito tabáquico en la madre durante el embarazo, asistencia a guardería en los primeros doce meses de vida, presencia de humedad/moho en la casa y tener resfriados en los tres primeros meses de vida.
- En el grupo “incidentes”, los dos factores de riesgo que presentaron una asociación significativa fueron la presencia de dermatitis y las infecciones en el embarazo.
- En el último grupo, “persistentes”, los factores de riesgo asociados de forma significativa fueron: sexo masculino, hábito tabáquico en la madre durante el embarazo, asma en el padre, presencia de dermatitis, tener al menos un hermano, resfriados en los tres primeros meses y la prematuridad.

Las variables que se asociaron de forma significativa (según ORa y grado de significación) con el hecho de tener sibilancias en el primer año de vida fueron: sexo masculino, hábito tabáquico en la madre durante el embarazo, asma en la madre, asistencia a guardería en los doce primeros meses de vida, presencia de humedad/moho en la casa, resfriados en los tres primeros meses de vida y tener al menos un hermano.

En cuanto a los factores asociados al inicio precoz/tardío de las sibilancias, se obtuvo una asociación estadísticamente significativa con las variables: presencia de humedad/moho en la casa que vive el niño, tener resfriados en los tres primeros meses de vida y la prematuridad. Los resultados mostraron que la existencia de humedad/moho en el domicilio se relacionaba con una aparición más precoz de sibilancias. Los otros dos factores (tener resfriados en los tres primeros meses de vida y la prematuridad) se asociaron con una aparición más tardía de las sibilancias.

### 3.2.2 Historia natural

El concepto historia natural de una enfermedad, en este caso del asma, hace referencia al comportamiento de la misma en el tiempo, a lo largo de la vida de una persona hipotética. Con la historia natural se generan escenarios o modelos evolutivos que intentan definir los factores que intervienen en su génesis, desarrollo, progresión, mantenimiento y curación. Resulta crucial pues, conocer los factores que determinan una u otra evolución, en la idea de poder aplicar dichos conocimientos a un caso concreto<sup>62</sup>.

En términos prácticos y a modo de recordatorio podemos decir que un tercio de los niños presentan en los primeros cinco años de vida al menos un episodio de sibilancias. De estos un tercio cumplirá criterios de asma y de estos, dos tercios tendrá asma que persistirá (o se reactivará) en la edad adulta. Esta regla (1/3 -1/3 - 2/3) sirve para definir la situación global de la población, pero es una falacia decir a una familia, en la que su hijo cumple criterios de asma antes de los 5 años, que tendrá un 66% de posibilidades de tener asma de adulto. La realidad es que determinados factores, presentes o ausentes, hacen que esta previsión se modifique<sup>62</sup>. Por lo tanto, dentro de la historia natural de la enfermedad vamos a tener factores de riesgo y protectores o de buen pronóstico.

La evolución natural del asma en el lactante es autolimitada y con el tiempo mejora progresivamente. Son factores de buen pronóstico: la ausencia de antecedentes personales y familiares de atopía, el debut antes de los dos años de vida, la ausencia de sensibilización a neuroalérgenos, una tasa normal de IgE sérica y el hecho de que no se prodiguen las hospitalizaciones<sup>40</sup>.

Como ya hizo constar el ICON (International consensus on pediatric asthma) en 2012 no son muchas las guías que se ocupan en profundidad de la historia natural y pronóstico<sup>13</sup>.

La NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) en 2007 sí tiene un apartado de historia natural, exponiendo que la mayoría de los niños con sibilantes y menos de tres años no experimentarán sintomatología

significativa después de los seis, aunque parece que la afectación de la función pulmonar aparece en torno a esa edad y especialmente en los niños cuyos síntomas aparecieron antes de los tres años<sup>63</sup>.

El estudio “Melbourne Epidemiological Study of Childhood Asthma” siguió a una población entre 1964 y 1999 (entre los 7 y los 42 años de edad). Se trataba de una población que había presentado síntomas de asma en algún momento de sus 7 años de vida cuando fueron reclutados. A los 14 años, el 20% estaban asintomáticos, el 28% tenían síntomas infrecuentes, un 32% presentaban síntomas frecuentes y un 18% referían síntomas persistentes. Los niños libres de síntomas en la adolescencia eran aquellos con síntomas intermitentes ya a los 7 años. Por el contrario, los niños y adolescentes con asma persistente mantenían en su mayor parte el asma en la edad adulta, con función pulmonar reducida<sup>64,65</sup>.

Por tanto, la gravedad inicial del asma se vuelve a configurar como un factor pronóstico de la persistencia o no de la enfermedad, es decir, el patrón de asma en la infancia predice el pronóstico. Aun así hasta un 5-10% de los niños con formas leves de asma lo mantuvieron en la edad adulta. El estudio evaluó otros posibles factores de riesgo y objetivó que la atopia es el factor más fuertemente asociado con la persistencia de los síntomas y que la presencia de manifestaciones atópicas como rinoconjuntivitis, eccema o prick test positivo a ácaros o polen de ballico (una variedad de gramíneas) aumentan el riesgo de un asma más grave en la vida adulta. Este buen pronóstico se alcanzó a pesar del hecho de que los tratamientos antiinflamatorios no estaban disponibles para la mayoría en su infancia<sup>62,64,65</sup>.

El grupo de trabajo de Tucson a lo largo de los años ha ido aportando luz a la historia natural de la enfermedad desde aquel primer trabajo de 1995 ya mencionado con anterioridad. En el año 2000 proponen el API (Asthma Predictive Index)<sup>66</sup>, índice incluido en las guías de 2007 del NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: conocida como guía NAEPP<sup>63</sup>) con el que se pretende predecir qué niños tendrán asma en el futuro.

Según este índice API, los niños menores de 3 años (alto riesgo) que han tenido cuatro o más episodios en el último año de más de un día de duración y afectándose el sueño tienen más posibilidades de presentar asma persistente después de los cinco años si presentan asociado un criterio mayor o dos menores (criterios mayores: padre con asma, diagnóstico de dermatitis atópica, sensibilización de alérgenos del aire testada en piel o sangre y criterios menores: evidencia de alergia alimentaria, eosinofilia en sangre  $\geq 4\%$  en sangre, sibilancias sin resfriado asociado). Cuando se aplica lo que los autores denominan índice estricto la especificidad es del 97% y la sensibilidad del 16%, es decir los niños que cumplan dichos criterios, aunque serán pocos, serán con casi toda seguridad asmáticos en la edad escolar y adolescencia.

El API fue modificado con algún valor un poco más objetivo (mAPI o API modificado<sup>67</sup>) en un estudio del Childhood Asthma Research and Education network, red que realizó en 2014 el Preventing Early Asthma in Kids.

En 2003 la clasificación de Tucson modificada<sup>21</sup> aportaba tres fenotipos, cada grupo presenta una serie de características que nos permiten prever su historia natural. Establecer el fenotipo al que más se ajusta un niño nos va a permitir establecer un pronóstico de aproximación, de manera que las sibilancias transitorias precoces/ sibilancias tempranas transitorias desaparecen antes de los 3 años, las persistentes no atópicas antes de los 13 años y las sibilancias atópicas persisten aún con la edad.

La relación entre asma y atopia también se expone en el German Multicenter Allergy Study (MAS), estudio multicéntrico observacional con 1314 niños nacidos en 1990 en Alemania y evaluados a intervalos regulares hasta 2015 con cuestionarios, test en sangre y piel y medida de función pulmonar. Este estudio profundizó en el papel de la sensibilización precoz, no solo a neuroalérgenos, sino también a alimentos. El MAS observó cómo las características clínicas de eccema atópico aparecen primero y preceden el desarrollo de asma y rinitis alérgica (lo que se ha dado en denominar marcha atópica o mejor marcha alérgica: allergic march)<sup>68</sup>, este grupo se correspondería

con el grupo de las sibilancias atópicas persistentes de la clasificación de Tucson modificada.

En un estudio de la Universidad de Wisconsin en 2013<sup>69</sup> se evaluó al mAPI y se vio que en una cohorte de algo riesgo, un mAPI positivo incrementaba enormemente la probabilidad de asma en el futuro (desde un 30% de probabilidad pre-test a un 90% de probabilidad post-test), con lo que se convierte en una herramienta clínica a la hora de asesorar en cuanto a asma en el futuro de los niños preescolares.

La guía GINA en 2015 recuerda que este índice está diseñado para niños con cuatro o más episodios de sibilancias anuales y matiza que la aplicación y validación del API en otros contextos necesita más estudio<sup>15</sup>.

El programa PRACTALL (European Pediatric Asthma Group) también prestó atención a los patrones de historia natural en los sibilantes recurrentes de la infancia. Los niños con sibilancias recurrentes tienen mayor riesgo de desarrollar asma persistente al alcanzar la adolescencia, y en particular los que tienen atopia con mayor riesgo. Además, la gravedad de los síntomas asmáticos durante los primeros años de vida se asocia con fuerza al pronóstico. En cualquier caso tanto la incidencia como la prevalencia de los sibilantes decrece con la edad<sup>13,24</sup>.

Una amplia variedad de factores, tanto genéticos como no genéticos, va a afectar a la historia natural por tanto y cuando nos fijemos en los factores no genéticos habrá que considerar por separado los factores desencadenantes o *triggers* de una crisis asmática y las causas que subyacen al proceso asmático (factores de riesgo) de las que se sabe mucho menos. Ambos grupos de factores contribuirán a la gravedad y persistencia del asma<sup>1</sup>.

### 3.2.2.1 Factores de riesgo de asma y sibilancias

En epidemiología los factores de riesgo son agentes relacionados con la aparición de la enfermedad. En el desarrollo del asma bronquial se han identificado factores genéticos y ambientales<sup>70,71</sup>.

- Factores genéticos

No se ha establecido un patrón definido de transmisión genética, sin embargo su rango de heredabilidad se ha estimado de un 36% a 79%. Se han identificado más de 120 genes asociados con el asma o sus fenotipos asociados y el número de dichos genes identificados continúa en aumento; únicamente en el periodo de 2006 a 2007 se identificaron 53 nuevos genes implicados en esta patología<sup>72,19</sup>.

- Factores ambientales

Interactúan con la susceptibilidad genética del sujeto para favorecer la aparición de nuevos casos.

- Alérgenos

Probablemente el factor ambiental de mayor riesgo. Se sabe que los alérgenos pueden jugar un papel similar en otras patologías como la rinitis o el eczema y es probable que exista un origen común entre patologías de base atópica de manera que el ambiente que rodea al individuo determine que aparezca una u otra entidad nosológica<sup>39</sup>. El momento de la vida en que se produce la exposición alérgica así como la dosis a la que se ha estado expuesto pueden ser importantes<sup>73</sup>.

La sensibilización a alérgenos inhalados en el interior es más importante que la sensibilización a agentes del exterior en la presencia y/o desarrollo del asma. La asociación entre exposición y sensibilización al polvo de las casas parece ser lineal mientras que la asociación con animales sería más compleja, de hecho algunos estudios habrían encontrado asociación entre la exposición a mascotas y el riesgo de sensibilización, asma y sibilantes y otros un descenso de éstos ante la exposición<sup>15</sup>.

Parece que tanto las mascotas como la exposición ganadera reflejan una vía causal compleja, en la que contribuyen al desarrollo inmunológico normal a través de su impacto en el medio ambiente y del microbioma del bebé<sup>74</sup>. Existen muchas publicaciones al respecto, en una revisión de 22.000 niños de entre 6 y 3

10 años de 11 cohortes en toda Europa publicada en 2012 no se encontró correlación ni como factor de riesgo ni como factor de protección entre la presencia de mascotas en casa a edad temprana y la prevalencia de asma en los niños<sup>75,76</sup>.

En cuanto a la prevención primaria la reducción de la exposición a un único agente no parece que afecte de manera significativa pero las intervenciones que afectan a varios alérgenos sí se han asociado a un menor riesgo de asma hasta los cinco años de edad<sup>77,78</sup> y en el caso de uno de los estudios llevados a cabo en la isla de Wight, incluso hasta los 18 años<sup>79</sup>, aunque aún están por definir qué cambios específicos de estas intervenciones son la clave de estos resultados. Dado que pueden ser impracticables o inconvenientes según el entorno, y dado que su coste-efectividad no está establecido, este tipo de medidas se llevarían a cabo como prevención primaria sólo en los casos de riesgo en los que se puedan adaptar a las circunstancias personales<sup>14,80</sup>.

- Obesidad

El aumento tanto de la prevalencia de asma como de obesidad en los países desarrollados parece coincidir con un cambio en el tipo de alimentación. Hay estudios que han mostrado a la obesidad como factor predictor del inicio del asma, otros han demostrado la mejoría de la enfermedad con la pérdida de peso, también se ha relacionado con el síndrome metabólico. Por todo esto la obesidad se ha propuesto como factor de riesgo de asma<sup>81,82,83</sup> y se recomienda la pérdida de peso para reducir este tipo de sintomatología respiratoria<sup>14</sup>.

En una tesis doctoral presentada en la Universidad de Pamplona en 2014 y sobre una población de más de 4.000 niños se vio que la obesidad en niños está relacionada con los síntomas de asma, presentando las niñas obesas un mayor riesgo y mayor gravedad de síntomas de asma que los niños<sup>84,85</sup>.

- Embarazo, parto y lactancia

El consumo materno de vitaminas D y E se ha mostrado como un factor reductor del riesgo de sibilancias en la infancia. La evidencia disponible es débil pero apoya el consumo de frutas y verduras y la dieta mediterránea en la

prevención del asma<sup>86,87</sup>. La toma con asiduidad de paracetamol en el embarazo se ha asociado a asma (así como podría estarlo también su consumo en niños y adultos)<sup>88</sup>.

La prevalencia de asma es más alta en los niños nacidos por cesárea con respecto a los nacidos por vía vaginal por lo que se propone que la exposición a la microflora vaginal en el parto eutócico podría ser beneficiosa (ver a continuación hipótesis de la higiene), recomendándose esta vía siempre que sea posible<sup>15</sup>.

Durante años se propuso a la lactancia materna como factor protector pero este hecho está en discusión. Sí se ha demostrado una reducción significativa del riesgo de asma a los seis años de edad con lactancia materna exclusiva si ésta se mantiene al menos durante los primeros cuatro meses de vida<sup>89</sup>. Al parecer la lactancia materna reduciría el número de episodios en la infancia pero no el desarrollo de un asma persistente, por lo que debe ser recomendada por sus beneficios a nivel general<sup>15</sup>.

- Tabaco y contaminación

El tabaquismo materno incrementa el riesgo de asma en el niño hasta un 37% a los 6 años de edad y hasta un 13% después de los seis años de edad<sup>90</sup>, teniendo al parecer el tabaco prenatal el efecto más fuerte en la primera infancia, mientras que el postnatal sería relevante en el desarrollo de asma en los niños más mayores<sup>91</sup>.

La polución atmosférica no ha demostrado un aumento del número de casos de asma<sup>92</sup>, aunque en algún estudio sí se ha asociado a un incremento en el riesgo de asma si la polución estaba asociada a la exposición a tabaco intraútero<sup>93</sup>.

- Hipótesis de la higiene/ de la flora/ de la biodiversidad

Esta hipótesis propone que la interacción humana con los microorganismos sería beneficiosa en la prevención de las enfermedades alérgicas (especialmente en eczema atópico y rinoconjuntivitis y algo más difícil de aplicar al asma).

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la exposición a algunos agentes infecciosos se relaciona con una menor prevalencia de asma debido a una posible modulación del sistema inmunológico para que responda según el modelo TH1 (antiféccioso), y no según el TH2 (proalérgico)<sup>70</sup>.

### 3.2.2.2 Factores desencadenantes de sibilancias

Los factores desencadenantes son aquellos que actúan sobre el individuo para provocar síntomas<sup>70,71</sup>.

- Directos

- Infecciones respiratorias virales. Es el factor más frecuente.

Dada la conocida asociación entre la infección por VRS (virus respiratorio sincitial) y las sibilancias recurrentes se ha realizado con éxito la inyección mensual del anticuerpo monoclonal palivizumab en niños prematuros, consiguiendo una reducción de las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida<sup>94</sup>. Es interesante que entre las estrategias de prevención del asma algunas se basen en asociaciones conocidas como esta.

- Tabaco. Ha demostrado ser un factor agravante del asma y responsable de una menor respuesta al tratamiento.
- Cambios meteorológicos. Principalmente bajas temperaturas y humedad alta.
- Alérgenos
- Otros irritantes inespecíficos como humos, aerosoles y emisiones industriales (contaminantes atmosféricos).

- Indirectos

- Ejercicio físico
- Fármacos

Antibióticos  $\beta$ -lactámicos, ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, vacunas y extractos alérgicos, medios yodados,  $\beta$ -bloqueantes

(orales y colirio), propelentes de los inhaladores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, agentes colinérgicos.

- Alérgenos y aditivos alimentarios (como los sulfitos)
- Rinitis y sinusitis
- Menstruación, embarazo, reflujo gastroesofágico
- Tormentas e inversión térmica
- Expresiones de emoción

Pueden provocar hiperventilación y desencadenar una crisis de broncoespasmo.

El estudio y discriminación de factores de riesgo y factores desencadenantes de asma y sibilancias resulta fundamental dado que su etiología no se conoce por completo y los mecanismos que influyen en el desarrollo del asma son complejos. La identificación de factores modificables abre una puerta a la prevención primaria y secundaria de esta enfermedad en un intento de mejorar el pronóstico en individuos susceptibles.

## 4 Material y métodos

## 4.1 Diseño del estudio

La metodología de esta tercera fase sigue la línea del estudio EISL<sup>8</sup> y por tanto a su vez la empleada por ISAAC<sup>58</sup>. El principal instrumento empleado para la recolección de los datos es un cuestionario de sibilancias en el cual se incorporan aspectos epidemiológicos, terapéuticos y ecológicos. Este cuestionario se realizó mediante consulta telefónica individualizada a la población participante de la comarca de Cartagena en el estudio EISL, es decir, una población de niños nacidos entre los años 2004 y 2006 y que en ese momento presentaban entre ocho y diez años de edad. La validez del cuestionario ha sido estudiada y comprobada en estudios previos<sup>59</sup>. Es por tanto un estudio poblacional prospectivo que se llevó a cabo mediante métodos estandarizados y un cuestionario validado.

Dada la línea de investigación establecida, se trata de un estudio transversal en el que distinguimos tres fases.

La primera fase, el estudio EISL, consistió en la entrega y recogida de un cuestionario validado (anexo 1) para niños de 15 meses de vida en los centros de salud de la comarca de Cartagena aprovechando la vacunación o revisión pediátrica entre los años 2006 y 2007 (son niños de la población general). En ese mismo momento se daba también un documento explicativo y se solicitaba el consentimiento para participar en el estudio (anexo 2). 1.172 cuestionarios fueron rellenados correctamente.

En la segunda fase del EISL, los 1172 niños de la primera fase fueron la población diana del estudio, que se realizó aproximadamente dos años más tarde (en el último trimestre de 2008). Para la misma se elaboró un cuestionario reducido (anexo 3) que fue diseñado para ser realizado mediante llamada telefónica y cuyo objetivo principal era evaluar las sibilancias en los últimos doce meses previos al mismo. Un total de 1.002 respondieron a esta encuesta telefónica y una vez aplicados unos criterios de limpieza a esa muestra, se obtuvo una población final de estudio de 867 niños. Esta segunda fase constituyó la tesis doctoral titulada "Estudio de las sibilancias en la infancia en Cartagena desde la

perspectiva del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes” publicada por la Dra. Ramírez en 2013.

En esta tercera fase del EISL, la presente tesis doctoral, se empleó un cuestionario vía telefónica (anexo 4) similar al de la segunda fase, adaptado y enfocado a los doce meses previos a la encuesta del niño. El periodo de consulta telefónica comprende 6 meses: desde el mes de noviembre de 2014 hasta abril de 2015, incluyéndose en el estudio todas aquellas encuestas realizadas voluntariamente y en su totalidad una vez explicado el motivo de la llamada. Cada cuestionario está codificado con un mismo número asignado a cada niño desde la primera fase, de esta manera se mantiene la privacidad y se pueden comparar fácilmente. La población a estudio fue de 867 niños, completándose un total de 544 encuestas, con una población final de estudio de 478 niños, tras la aplicación de unos criterios de limpieza a la muestra explicados más adelante en el apartado de análisis estadístico.

En el análisis y posterior discusión de los datos, incorporamos la fase III (el actual estudio) a las dos fases anteriores para establecer las comparaciones y poder valorar la evolución de las sibilancias en los diez primeros años de vida, tomando los datos ya publicados previamente de la población de niños de Cartagena de fase I (población de niños de Cartagena del estudio EISL<sup>7</sup>) y fase II (tesis doctoral de la Dra. Mercedes Ramírez<sup>9</sup>).

## 4.2 El cuestionario (anexo 4)

La primera parte del cuestionario ha permanecido constante en todas las fases de la línea de investigación: nombre del niño, centro de salud al que pertenece, fecha de realización de la encuesta, familiar que responde a la encuesta, fecha del nacimiento, sexo del niño, peso y altura.

La validez de constructo para la pregunta “¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?” fue demostrada y validada, con lo

que el cuestionario empleado para el EISL del que partimos distingue significativamente los niños que presentan sibilancias de los sanos<sup>59</sup>.

En la elaboración de las preguntas se mantuvieron las definiciones empleadas en los cuestionarios previos para sibilancias: “¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?”, rinitis: “¿Ha tenido su hijo/a en el último año síntomas en la nariz (estornudos, moco, picor, congestión nasal) o en los ojos (picor, lagrimeo, enrojecimiento), sin estar resfriado o con gripe?” o eczema: “¿Ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz?”.

También se preguntó por los antecedentes familiares de asma, alergia nasal y alergia en la piel de padre, madre y hermanos del niño/a: “¿Le han diagnosticado al padre/madre/algún hermano del niño asma, alergia nasal (rinitis alérgica o fiebre del heno) o alergia en la piel (dermatitis alérgica), excluyendo dermatitis alérgica de contacto?”.

En el cuestionario se incluyeron preguntas dirigidas tanto a factores de riesgo como protectores (como el género, la presencia de antecedentes familiares de asma o alergia, los antecedentes personales de eczema, el hábito tabáquico en los padres, la presencia de moho o humedad en el hogar, etc.), además de los tratamientos recibidos por el niño, la influencia de la presencia de sibilancias en la vida familiar y la actividad física/sedentarismo.

### 4.3 Análisis estadístico

Se completaron un total de 544 encuestas. Tras aplicar los mismos criterios de limpieza que en fases previas, se obtuvo una población final de estudio de 478 niños. Los 66 niños eliminados son los siguientes:

- ✓ Edad del 1<sup>er</sup> episodio de sibilancias > 12 primeros meses de vida → 31 niños
- ✓ Edad > 24 meses en la fase I → 2 niños

- ✓ Edad < 11 meses en la fase I → 0 niños
- ✓ Aquellos que no respondieron en fase I a la pregunta “¿Cuántos episodios de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida?” → 26 niños
- ✓ Aquellos que no respondieron en fase I a la pregunta “¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida?” → 7 niños

Para la consecución de los objetivos de este estudio se realizó primero un análisis descriptivo de los datos obtenidos con el fin de poder determinar la evolución de la prevalencia de las sibilancias en los diez primeros años de vida. Se han empleado porcentajes para las variables categóricas y la media y la desviación típica para las variables cuantitativas. Otros datos de prevalencia obtenidos por el análisis descriptivo y de interés se exponen también representados en tablas y razonados en la discusión.

Posteriormente, para determinar los factores que pueden afectar las sibilancias y valorar la influencia o no de factores ya identificados en otros rangos de edad tenemos que remitirnos a la fase I. En la fase I se identificaron unos factores de riesgo y protectores en relación a la variable sibilancias, demostrándose asociación con los sibilantes recurrentes en el primer año de vida, con los siguientes factores de riesgo:

- sexo masculino; pregunta: *sexo de su hijo/a*
- sibilantes en los tres primeros meses de vida; pregunta: *¿a qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho?*
- tener al menos un resfriado durante los primeros tres meses de vida; pregunta: *¿cuántos meses tenía su hijo/a cuando se resfrió por primera vez?*
- asistencia a guardería en los primeros doce meses de vida; pregunta: *¿ha ido su hijo/a a la guardería en sus primeros 12 meses de vida?*
- hábito tabáquico presente en la madre durante el embarazo; pregunta: *¿fumó la madre del niño durante el embarazo del niño/a?*

- historia familiar de asma; preguntas: *¿tiene asma el padre del niño/a?, ¿tiene asma la madre del niño/a?*
- historia familiar de rinitis; preguntas: *¿tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) el padre del niño/a?, ¿tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) la madre del niño/a?*

Así mismo, en fase I se encontró que la lactancia materna más allá de los 3 meses es un factor de protección para las sibilancias recurrentes mediante la pregunta “*¿cuántos meses alimentó a su hijo/a exclusivamente con leche materna (sin leches adaptadas, cereales, zumos de frutas u otros alimentos como papillas, etc...)?*”.

Debemos recordar en este punto que de estos factores demostrados en el estudio multicéntrico EISL, específicamente en la población de Cartagena hay dos factores que no demostraron asociación ni con las sibilancias ocasionales ni con las recurrentes en el primer año de vida: el antecedente familiar de rinitis y la lactancia materna exclusiva más allá de los 3 primeros meses de vida; además hay otros dos factores que no demostraron asociación en el estudio global pero sí en la población de Cartagena, se trata de la presencia de humedad en las paredes del domicilio para las sibilancias ocasionales y la presencia de eczema infantil en los doce primeros meses de vida para las sibilancias recurrentes. Las preguntas usadas en el cuestionario para recoger estas variables son:

- presencia de manchas de humedad en las paredes del domicilio; pregunta: *¿hay moho (hongos) o manchas de humedad en la casa que vive el niño/a?*
- eccema infantil; pregunta: *¿ha tenido su hijo/a, en sus primeros 12 meses de vida, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de la boca y la nariz y excepto en el área del pañal?*

Para determinar los factores que pueden afectar las sibilancias y valorar la influencia o no de factores ya identificados en otros rangos de edad realizamos por tanto un estudio de casos y controles. Se creó la variable “sibilancias I-III” , que agrupa a los niños que presentaron sibilancias tanto en los primeros 12 meses como a los 9 años, un total de 38 niños, y los comparamos con los 223 niños que nunca han presentado sibilancias (en ninguna de las tres fases) y se

realizó un análisis univariante mediante la prueba  $\chi^2$  de Pearson y otro multivariante mediante regresión logística multinomial para ver cuáles de los diez factores ya demostrados en fase I (es decir, los ocho factores demostrados en el estudio multicéntrico EISL y los dos factores que demostraron asociación específicamente en la población de Cartagena) se asociaban a nuestra variable “sibilancias I-III”.

Se trata por tanto de un estudio transversal de casos y controles que trata de comprobar si se mantiene la asociación estadísticamente significativa para los factores de riesgo y protección ya demostrados en fase I con respecto a una población control que nunca ha presentado sibilantes.

El score denominado “dieta mediterránea” está basado en algunas de las preguntas sobre la alimentación de la fase II. Para ello se clasificaron los alimentos (alimentos *buenos*: fruta, pescado, verduras, legumbres, cereales, pasta, arroz y patatas y alimentos *malos*: leche, comida rápida y carne) y se les dio una puntuación entre 0 y 2 de mayor a menor consumo, de manera que se consigue un score (tabla 4), que es una suma de la puntuación de cada individuo (rango de 0 a 22). Cuanto mayor es la puntuación de cada alimento de la dieta mediterránea, mayor se considera la adherencia a ésta.

Este score se diseñó por García-Marcos et al para el estudio *Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren*, publicado en la revista Thorax en el año 2007<sup>95</sup>. Es un score basado en el de Psaltopoulou et al (*Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study*<sup>96</sup>) pero simplificado ya que el tipo de preguntas no iban encaminadas al ajuste del consumo de alimentos a la ingesta de energía, que había sido el objeto del estudio de Psaltopoulou, dado que este estaba centrado en la asociación inversa entre la adherencia a un score de dieta mediterránea y aceite de oliva y la tensión arterial.

De esta manera se empleó este score “dieta mediterránea”, añadido a las variables previas, para analizar si tiene alguna influencia, en este caso como factor protector de las sibilancias, en nuestra población de estudio.

**Tabla 4:** Alimentos y sus puntuaciones en la variable “dieta mediterránea”

	Nunca u ocasionalmente (score)	Una o dos veces por semana (score)	Tres o más veces por semana (score)
Fruta	0	1	2
Pescado	0	1	2
Marisco	0	1	2
Verdura	0	1	2
Legumbres	0	1	2
Cereales	0	1	2
Pasta	0	1	2
Arroz	0	1	2
Patatas	0	1	2
Leche	2	1	0
“Comida rápida”	2	1	0
Carne	2	1	0

Por último, y concretamente para las preguntas “¿Fuma la madre del niño/a actualmente?” y “¿Fuma el padre del niño/a actualmente?” se realizó también un análisis estadístico mediante  $\chi^2$  de Pearson<sup>97</sup>, con la intención de comprobar si existía una diferencia entre ambas fases con respecto al hábito tabáquico significativa. Este análisis se consideró ya que estas dos variables (madre/padre fumadores) eran las únicas variables en común entre las dos fases que podían verse afectadas por un cambio de hábitos. Lo que se quería valorar era si había habido una diferencia significativa en cuanto a las variables madre o padre fumador/a y la variable sibilancias I-III.

En el análisis univariante mediante  $\chi^2$  de Pearson observamos la odds ratio (OR), una forma de cuantificar la asociación entre dos variables dicotómicas que no es más que una manera de expresar la proporción de veces que un suceso ocurra frente a que no ocurra<sup>98</sup> (cuántas veces más riesgo), y valoramos la p (si  $p < 0.05$  es significativo) para poder hablar de que exista o la asociación antes descrita. Además, el OR determina un estimado (con intervalo de confianza) para las relaciones entre variables dicotómicas binarias<sup>99</sup>, con lo que definimos el tipo

de asociación con el intervalo de confianza (IC), dado que si es  $>1$  el factor analizado se rebelaría un factor de riesgo (FR) y si es  $<1$  un factor protector. El valor nulo para la OR es el 1. Una OR =1 implica que las dos categorías comparadas son iguales. El valor mínimo posible es 0 y el máximo teóricamente posible es infinito. Una OR inferior a la unidad se interpreta como que el desenlace es menos frecuente en la categoría o grupo que se ha elegido como de interés si en el grupo de referencia el evento ocurriera por azar.

El OR es utilizable para examinar el efecto de otras variables sobre las relaciones usando la regresión logística<sup>99</sup>, con lo que para el análisis de los datos se han usado regresiones logísticas, que son las que se emplean cuando la variable es dicotómica<sup>100</sup>, como en nuestro caso.

En estadística, la regresión logística es un tipo de análisis de regresión útil para modelar la probabilidad de un evento ocurriendo como función de otros factores. El análisis de regresión logística se enmarca en el conjunto de Modelos Lineales Generalizados (GLM por sus siglas en inglés) que usa como función de enlace la función logit. Las probabilidades que describen el posible resultado de un único ensayo se modelan, como una función de variables explicativas, utilizando una función logística, en este caso el modelo logit. Algunas extensiones del modelo existen para tratar variables dependientes multicategóricas y/o ordinales, tales como la regresión politómica. La clasificación en varias clases por regresión logística es conocida como regresión logística multinomial<sup>101,102</sup>.

Es decir, para determinar los factores que pueden afectar las sibilancias y valorar la influencia o no de factores ya identificados en otros rangos de edad empleamos primero un análisis univariante (en el que observamos OR e intervalo de confianza de cada variable por separado) y posteriormente uno multinomial o multivariante, que es un tipo de análisis basado en un modelo matemático complejo que nos permite estudiar todas las variables dicotómicas a la vez.

Para valorar los datos que nos dé la  $\chi^2$  de Pearson, hay que tener en cuenta que este test no paramétrico lo que contrasta es si las diferencias entre los dos grupos observados son atribuibles al azar. Nos tenemos que fijar en el valor de la significación, ya que cuando la significación es cercana al 0% (para un nivel

de significación habitual del 5% o dicho de otra forma el valor de  $p < 0.05$ ) se rechaza la hipótesis de independencia de esa variable observada, es decir, es significativa estadísticamente la diferencia en los dos grupos observados<sup>103</sup>.

En el análisis estadístico se emplearon el programa de IBM® SPSS® Statistics versión 19<sup>104</sup> y el programa Stata® versión 10<sup>105</sup>.

## 5 Resultados

## 5.1 Análisis descriptivo

Se completaron un total de 544 encuestas (62.8% de la población a estudio). La población final de estudio fue de 478 niños, tras la aplicación de los criterios de limpieza a la muestra ya explicados en el apartado previo.

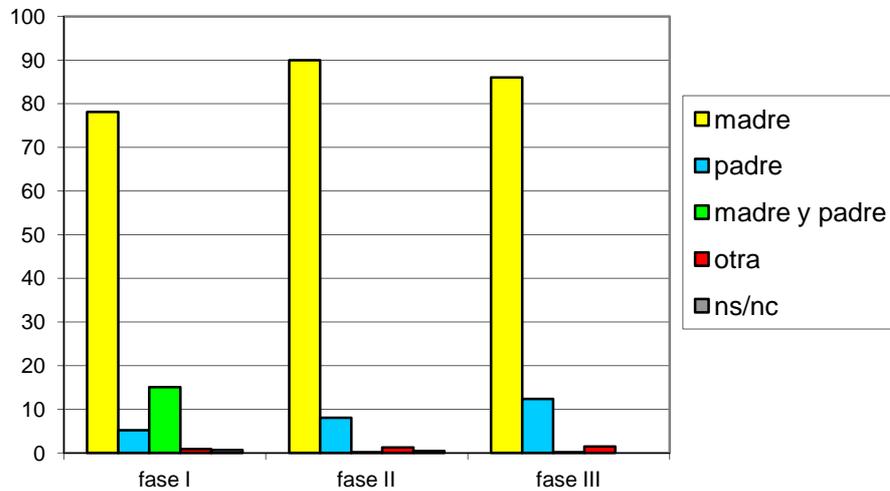
El 37.2% restante de la población a estudio no se completó por diversos motivos (gráfico 1): en un 12.6% fue imposible por ser el número disponible un número que no existía o tener éste las llamadas restringidas, en un 3.7% el número no se correspondía con el niño asignado, un 0.8% prefirió no participar en esta fase, un 14.6% nunca respondió al teléfono (se realizó un mínimo de tres llamadas a cada número si era necesario) y en un 5.5% no se rellenó la encuesta completamente (quedaron preguntas pendientes y no fue posible otra comunicación posterior).



En cuanto a la persona que colabora en la encuesta, a lo largo de las tres fases podemos observar que en su mayor parte fue la madre la que aporta la información (gráfico 2). La relación entre sexos fue de 52,5% niños y 47,5%

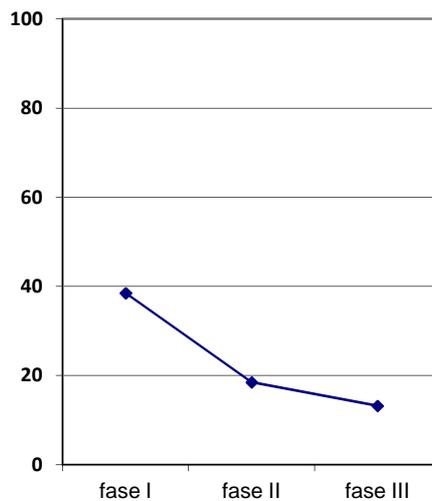
niñas en esta tercera fase, una proporción similar entre ellos como en fases previas. La media de edad (en años) fue de  $9,28 \pm 0,47$ .

**Gráfico 2:** Persona que rellenó la encuesta



La prevalencia de los sibilantes ha ido descendiendo fase a fase, pasando de ser, de un 38,5% de los encuestados en la población de Cartagena del EISL<sup>7</sup> a un 13,2% en la fase III (Gráfico 3 y Tabla 5). Esta prevalencia se reparte según sexo siendo un 60,53% niños y un 39,47% niñas.

**Gráfico 3:** Evolución de la prevalencia de las sibilancias



En fases II y III en estos niños que sí habían presentado sibilancias se preguntó a los padres por la influencia de éstas tanto en sus actividades diarias como en su vida familiar con las preguntas: “En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿limitaron las actividades diarias de los padres del niño?” con un 4,2% de respuestas afirmativas en esta tercera fase y “En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿han modificado la vida familiar?”, afirmando un 4,8% (Tabla 6).

En cuanto a la necesidad de acudir a un Servicio de Urgencias por las sibilancias (Tabla 7), ésta se dio en el 5,4% (respondieron sí a la pregunta: Durante este último año, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho de su hijo/a tan importantes como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencias?). En fase I se realizó exactamente la misma pregunta con un 19,5% de síes (Tabla 6).

Un 32% respondió afirmativamente a la pregunta sobre los síntomas de la rinitis: ¿Ha tenido su hijo/a en el último año síntomas en la nariz (estornudos, moco, picor congestión nasal) o en los ojos (picor, lagrimeo, enrojecimiento), sin estar resfriado o con gripe?. En fase II también se preguntó acerca de la prevalencia de los síntomas de rinitis, siendo ésta en esa fase del 10,1% (Tabla 8).

La aparición de eczema en los últimos 12 meses se infirió de la siguiente pregunta: ¿Ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz?. Se obtuvo una respuesta positiva en un 19,7% de los niños (Tabla 5).

La presencia en la casa del niño de manchas de humedad y/o moho en la pared o en el techo aparece en el 23,2%. El padre es fumador en el 32,8% y la madre fumadora en el 26,6% de los padres encuestados (Tabla 5).

En cuanto a la presencia de padre, madre o algún hermano/a con el diagnóstico de asma, rinitis o dermatitis alérgica en fase III, estos datos se presentan en la Tabla 7, acompañados de la realización o no, alguna vez, de

pruebas de alergia. El antecedente paterno de asma se dio en el 6,7% y el materno en el 11,3%. El 17% refirieron algún hermano diagnosticado de asma (Tabla 9).

**Tabla 5:** Variaciones de algunas variables cualitativas en las 3 fases

		Fase I	Fase II	Fase III
¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?	NO (%)	494(57.0)	707(81.5)	415(86.8)
	SI (%)	373(43.0)	160(18.5)	63(13.2)
	Total	867(100.0)	867(100.0)	478(100.0)
¿Ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz?	NO (%)	732(84,4)	717(82.7)	384(80.3)
	SI (%)	115(13.3)	149(17.2)	94(19.7)
	Total	867(100.0)	867(100.0)	478(100.0)
¿Fuma la madre del niño actualmente?	NO (%)	616(71.0)	621(71.6)	351(73.4)
	SI (%)	249(28.7)	246(28.4)	127(26.6)
	Total	867(100.0)	867(100.0)	478(100.0)
¿Fuma el padre del niño actualmente?	NO (%)	505(58.2)	530(61.1)	321(67.2)
	SI (%)	357(41.2)	337(38.9)	157(32.8)
	Total	867(100.0)	867(100.0)	478(100.0)
¿Tiene la casa del niño manchas de humedad y/o moho en la pared o en el techo?	NO (%)	735(84.8)	812(93.7)	367(76.8)
	SI (%)	121(14.0)	55(6.3)	110(23.2)
	Total	867(100.0)	867(100.0)	478(100.0)

**Tabla 6:** Influencia de las sibilancias en las actividades diarias de los padres del niño y en la vida familiar

“En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿limitaron las actividades diarias de los padres del niño?”				
Si		No	Nunca ha tenido pitos	Total
20(4,2%)		54(11,3%)	403(84,5%)	478(100%)
“En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿han modificado la vida familiar?”				
Sí, un poco	Sí, mucho	No	Nunca ha tenido pitos	Total
19(4%)	4(0,8%)	51(10,7%)	404(84,5%)	478(100%)

**Tabla 7:** Necesidad de acudir a un Servicio de Urgencias por las sibilancias

		Si	No	Total
Durante este último año, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho de su hijo/a tan importantes como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencias?	Fase I	169 (10,5%)	681 (78,5%)	867 (100%)
	Fase III	26 (5,4%)	452 (94,6%)	478 (100%)

**Tabla 8:** Presencia de síntomas de rinitis

		Si	No	Total
¿Ha tenido su hijo/a en el último año síntomas en la nariz (estornudos, moco, picor congestión nasal) o en los ojos (picor, lagrimeo, enrojecimiento), sin estar resfriado o con gripe?	Fase II	88 (10,1%)	779 (89,9%)	867 (100%)
	Fase III	153 (32,0%)	325 (68,0%)	478 (100%)

**Tabla 9:** Antecedentes familiares de asma, alergia nasal o alergia en la piel y antecedente de pruebas de alergia en sangre o piel

		¿Diagnosticado de asma?	¿Diagnosticado de alergia nasal?	¿Diagnosticado de alergia en la piel?	¿Le han realizado pruebas de alergia?	
Padre	Si	32(6,7%)	89(18,7%)	21(4,4%)	Mostró alergia	No mostró alergia
					88(18,5%)	17(3,6%)
	No	444(93,3%)	386(80,8%)	455(95,6%)	371(77,9%)	
Total		478(100%)	478(100%)	478(100%)	478(100%)	
Madre	Si	54(11,3%)	97(20,3%)	32(6,7%)	Mostró alergia	No mostró alergia
					89(18,7%)	36(7,5%)
	No	423(88,7%)	380(79,7%)	445(93,3%)	352(73,8%)	
Total		478(100%)	478(100%)	478(100%)	478(100%)	
Algún hermano	Si	81(17,0%)	74(15,5%)	51(10,7%)	Mostró alergia	No mostró alergia
					62(13,0%)	40(8,4%)
	No	396(83,0%)	403(84,5%)	425(89,3%)	375(78,6%)	
Total		478(100%)	478(100%)	478(100%)	478(100%)	

## 5.2 Análisis univariante y multivariante

Es habitual presentar los odds ratio de cada variable del análisis univariante, junto con su intervalo de confianza para el 95 % de seguridad (Tabla 10), así como los resultados de la regresión logística (análisis multivariante) en una tabla en la que aparecerá para cada variable el valor del coeficiente; su intervalo de confianza (para un nivel de confianza del 95%: IC 95%); un parámetro, denominado de  $\chi^2$  Wald, que permite contrastar si el coeficiente es significativamente diferente de 0 y el valor de p para ese contraste (Tabla 11)<sup>100</sup>. De esta manera aparecen los factores de riesgo y protectores estudiados representados en dos tablas y realzados en amarillo aquellos factores que presentan significación estadística.

Se han estudiado todas las variables demostradas en fase I excepto la variable “presencia de sibilantes en los tres primeros meses de vida” ya que, aunque demostrase ser un factor de riesgo para sibilancias recurrentes en el primer año de vida, al no existir ningún caso que no presentase sibilantes en fases I y III y sí los presentase antes de los tres meses no se puede analizar (supondría que uno de los valores de la multiplicación es 0, con lo que no se puede calcular ese OR), lo cual es lógico en esta fase de estudio (sería una contradicción en sí misma) e impide asociar esa variable.

Cinco variables mostraron asociación significativa en el análisis univariante, se trata de:

- tener al menos un resfriado durante los primeros 3 meses de vida
- hábito tabáquico presente en la madre durante el embarazo
- antecedente familiar de asma
- eccema infantil en los doce primeros meses de vida
- dieta mediterránea

Observamos que en el análisis multivariante la variable “antecedente familiar de asma” dejó de ser estadísticamente significativa para una  $p <$  de

0.05, presentando una tendencia significativa con una  $p = 0.05$  que se valora en el apartado de la discusión (es representada en la tabla 9 en un tono algo más claro para diferenciarla de las otras).

Para exponer de una manera sencilla los factores de riesgos y cuándo han sido éstos significativos o no a lo largo del EISL y las distintas fases de esta línea de investigación deberemos observar la tabla 12 (“Evolución de los factores de riesgo para las sibilancias en los diez primeros años de vida”) que incluye la OR (OR ajustada en el caso de la fase II del EISL) e intervalo de confianza al 95% para cada variable y muestra en verde la significación estadística. Obsérvese que en fase II la variable “antecedente familiar de asma” aparece separada en el antecedente materno (arriba) y paterno de asma. La variable “antecedente familiar de rinitis” aparece en gris claro porque no se estudió en Fase II.

De esta manera podemos ver de un vistazo los resultados obtenidos hasta este momento en la población de Cartagena. Con esta tabla en la retina pasamos al apartado de la discusión.

**Tabla 10:** Odds ratios de las variables junto a sus intervalos de confianza para el 95%, resaltando la significación estadística (análisis univariante)

	Odds ratio	IC 95%	chi <sup>2</sup> Wald	p
Sexo ♂	1.82	0.90-3.67	1.67	0.10
<i>Resfriado</i> en los <i>tres</i> primeros meses de vida	4.32	2.11-8.84	4.01	<0.01
Asistencia a <i>guardería</i> en los <i>doce</i> primeros meses	1.24	0.48-3.22	0.44	0.66
<i>Madre fumadora</i> durante el embarazo	2.37	1.04-5.39	2.06	0.04
<i>Humedad</i> en las paredes del domicilio	1.62	0.57-4.63	0.90	0.37
Antecedente familiar de <i>asma</i>	3.49	1.49-8.20	2.87	<0.01
Antecedente familiar de <i>rinitis</i>	1.17	0.53-2.57	0.39	0.70
<i>Eccema infantil</i> en los <i>doce</i> primeros meses	4.09	1.81-9.23	3.39	<0.01
<i>Lactancia</i> materna > <i>tres</i> primeros meses de vida	0.79	0.39-1.62	-0.63	0.53
<i>Dieta mediterránea</i>	0.77	0.64-0.94	-2.55	0.01

**Tabla 11:** Resultados del análisis multivariante para la variable sibilancias I-III, resaltando la significación estadística

	Odds ratio	IC 95%	chi <sup>2</sup> Wald	p
Sexo ♂	2.14	0.90-3.67	1.77	0.07
<i>Resfriado en los tres primeros meses de vida</i>	4.21	2.11-8.84	3.27	<0.01
Asistencia a <i>guardería</i> en los doce primeros meses	1.35	0.48-3.22	0.53	0.60
<i>Madre fumadora</i> durante el embarazo	2.92	1.04-5.39	2.14	0.03
<i>Humedad</i> en las paredes del domicilio	1.19	0.56-4.63	0.28	0.78
Antecedente familiar de <i>asma</i>	2.92	1.49-8.20	1.93	0.05
Antecedente familiar de <i>rinitis</i>	0.93	0.53-2.57	-0.15	0.88
<i>Eccema infantil</i> en los doce primeros meses	4.66	1.81-9.23	3.08	<0.01
<i>Lactancia</i> materna > tres primeros meses de vida	1.39	0.39-1.62	0.74	0.46
<i>Dieta mediterránea</i>	0.71	0.63-0.94	-2.80	<0.01

**Tabla 12:** Evolución de los factores asociados a sibilancias en los diez primeros años de vida (OR e IC 95% y representada en verde la significación estadística)

	EISL Fase I (15 meses)				EISL Fase II (2-4 años)			EISL Fase III (8-10 años)
	EISL Europa		EISL Cartagena		Sibilantes 1 <sup>er</sup> año	Sibilantes remitentes	Sibilantes persistentes	
	Sibilantes ocasionales	Sibilantes recurrentes	Sibilantes ocasionales	Sibilantes recurrentes				
Sexo ♂	1.45 (1.12-1.87)	2.07 (1.48-2.90)	1.55 (1.12-2.14)	2.00 (1.32-3.03)	2.04 (1.48-2.80)	2.17 (1.52-3.10)	1.63 (1.01-2.64)	2.14 (0.90-3.67)
Resfriado en los tres primeros meses de vida	1.88 (1.58-2.25)	3.15 (2.51-3.97)	1.46 (1.02-2.08)	3.82 (2.57-5.74)	2.17 (1.55-3.03)	2.05 (1.43-2.96)	1.73 (1.05-2.84)	4.21 (2.11-8.84)
Asistencia a guardería (primeros 12 meses)	1.51 (1.24-1.84)	3.09 (2.04-4.67)	1.23 (0.74-2.04)	2.10 (1.20-3.66)	2.26 (1.39-3.66)	2.25 (1.36-3.72)	1.48 (0.69-3.15)	1.35 (0.48-3.22)
Madre fumadora durante el embarazo	1.59 (1.14-2.23)	1.61 (1.15-2.25)	1.67 (1.14-2.43)	1.87 (1.18-2.97)	1.65 (1.11-2.45)	1.78 (1.15-2.77)	2.06 (1.17-3.62)	2.92 (1.04-5.39)
Humedad en las paredes del domicilio	1.06 (0.63-1.79)	1.78 (1.20-2.66)	2.09 (1.32-3.28)	1.54 (0.85-2.80)	1.72 (1.11-2.69)	1.78 (1.09-2.91)	1.38 (0.71-2.67)	1.19 (0.56-4.63)
Antecedente familiar de asma	1.64 (1.27-2.11)	1.94 (1.26-2.99)	2.01 (1.19-3.39)	3.48 (1.94-6.25)	1.89 (1.01-3.56) 1.68 (0.74-3.80)	1.91 (0.10-3.64) 0.87 (0.32-2.35)	1.40 (0.55-3.56) 3 (1.11-8.11)	2.92 (1.49-8.20)
Antecedente familiar de rinitis	1.28 (1.01-1.62)	1.23 (0.90-1.68)	0.88 (0.58-1.32)	0.72 (0.43-1.21)				0.93 (0.53-2.57)
Eczema infantil en los 12 primeros meses	1.27 (1.00-1.60)	2.19 (1.72-2.80)	1.02 (0.64-1.65)	1.97 (1.19-3.25)	1.22 (0.86-1.74)	1.14 (0.77-1.69)	2.12 (1.30-3.48)	4.66 (1.81-9.23)
Lactancia materna > 3 primeros meses	0.81 (0.69-0.96)	0.77 (0.63-0.93)	0.93 (0.67-1.29)	0.73 (0.47-1.11)	0.77 (0.56-1.07)	0.74 (0.51-1.08)	0.87 (0.53-1.43)	1.39 (0.39-1.62)

## 5.3 Hábito tabáquico en los padres del niño

En el EISL fase III se preguntó por el hábito tabáquico actual en la madre o en el padre. Entre la fase I y la fase 3 son las únicas variables que se pueden afectar por un cambio de hábitos, por lo que fueron también estudiadas aparte para valorar si había habido un aumento o disminución del hábito tabáquico significativo en la madre o el padre con respecto a la variable sibilancias I-III. Esta valoración se realizó gracias a un análisis estadístico mediante  $\chi^2$  de Pearson.

De los 38 niños que conforman la variable sibilancias I-III (es decir, son los niños que tenían sibilancias tanto en fase I como en fase III), 13 madres decían fumar en la fase I y 8 continúan fumando en la fase III. Al analizar estos datos mediante este test no paramétrico existe una diferencia significativa entre ambos grupos ya que el valor de significación es cercano a 0 (0.02 en este caso), por lo que existe una diferencia significativa entre ambas fases.

En cuanto a los padres, y con respecto a esta misma variable, 14 decían fumar en fase I y 8 eran los que continuaban fumando en fase III. En este caso el valor de significación también es cercano a 0 (<0.01) por lo que hay una diferencia significativa de padres fumadores entre ambas fases.

## 6 Discusión

## 6.1 Análisis descriptivo

De los resultados del análisis descriptivo se analizan a continuación los datos de prevalencia para sibilancias, eccema y rinitis en la población estudiada.

En la guía publicada en 2014 “The global asthma report” (basada en datos de prevalencia del ISAAC fase III, datos principalmente recogidos entre 2001 y 2002) podemos observar que en los países occidentales la prevalencia del asma es en general alta y que la prevalencia de otras enfermedades atópicas como la rinitis alérgica o el eccema se encuentran entre las más altas del mundo. Además, alerta de que asma, rinitis alérgica y eccema están emergiendo de manera adicional a otras enfermedades de declaración obligatoria en los países en desarrollo<sup>1</sup>.

En el grupo estudiado en la población de Cartagena la prevalencia de los sibilantes ha ido descendiendo fase a fase: 38,5% en fase I (media de edad de  $16,7 \pm 2,5$  meses), un 18,5% en fase II (media de edad de  $3,38 \pm 0,37$  años) y un 13,2% en la fase III (media de edad de  $9,28 \pm 0,47$  años). De estos niños que respondieron positivamente a la pregunta “¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?” en fase III, la prevalencia según sexos fue un 60,53% niños y un 39,47% niñas.

Para hablar de la prevalencia del asma en España, la última referencia más completa sería “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” publicada en 2005<sup>55</sup>, posteriormente hay publicaciones que, aunque son estudios con otros objetivos (no son estudios dirigidos prevalencia o incidencia), emplean igual o parecida metodología que éste e incluyen datos de prevalencia o incidencia de alguna población de España<sup>84,106</sup>. En esta publicación la prevalencia de sibilancias recientes (últimos 12 meses) varió entre el 7,1 y el 12,9% a los 6-7 años, y entre el 7,1 y el 15,3% a los 13-14 años, siendo para la población de Cartagena estudiada de 11,1% a los 6-7 años y 9,9% a los 13-14 años.

En 2014 se publicó un estudio retrospectivo (2002-2010) acerca del ingreso hospitalario en la exacerbación asmática cuyos resultados sugirieron un descenso en la incidencia de ingresos hospitalarios. No se puso en relación con incidencia o prevalencia y los autores atribuyeron esos datos a un mejor manejo de esta enfermedad en atención primaria<sup>107</sup>.

No existe ningún estudio de prevalencia o incidencia en una población de entre 8-10 años en España posterior a los datos de fase III del estudio ISAAC. La prevalencia de sibilantes en el último año en nuestra población estudiada parece algo mayor que los datos de los que disponíamos hasta este momento por lo que son necesarios estudios de prevalencia actuales para poder afirmar algo en este sentido.

En cuanto a la prevalencia de rinitis, un 32% respondió afirmativamente a la pregunta sobre los síntomas de la rinitis en fase III : *¿Ha tenido su hijo/a en el último año síntomas en la nariz (estornudos, moco, picor congestión nasal) o en los ojos (picor, lagrimeo, enrojecimiento), sin estar resfriado o con gripe?* En fase II también se preguntó acerca de la prevalencia de los síntomas de rinitis, siendo ésta en esa fase del 10,1%.

La prevalencia en el grupo de estudio de eccema fue de un 19,7% de los niños (respuesta positiva a la pregunta “¿Ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparece, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz?”).

Por tanto en la población estudiada de Cartagena, tanto la prevalencia de rinitis como de eccema parecen ir incrementándose a la par que la edad, mientras que la prevalencia de sibilantes decrece.

No existen datos actuales acerca de la prevalencia de rinitis o eccema en poblaciones españolas en torno a 8-10 años de edad como la nuestra. Empleando la metodología y los datos obtenidos en el estudio EISL se han publicado estudios posteriores sobre algunas de las poblaciones estudiadas entonces<sup>108</sup>. Uno de ellos, de este año 2015, es un estudio titulado “Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study

(2003-2012)”, realizado sobre la población brasileña del ISAAC fase III ya a los 13-14 años de edad. En este estudio observaron un descenso en la prevalencia media de asma (18.5% vs. 17.5%) y un incremento para rinitis y eccema (incremento de 0.68%/año para rinitis, incremento de 0.55%/año para rinoconjuntivitis y un 0.08% de crecimiento anual para el eccema atópico)<sup>109</sup>.

Aunque los datos sobre prevalencia de sibilantes, riniconjuntivitis y eccema para poblaciones españolas son muy limitados, estudios como el publicado en 2014 “Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood”<sup>110</sup>, en el que el “efecto protector ambiental” pre-migración desaparecía con el tiempo en el país anfitrión, y los datos de crecimiento de estas enfermedades en países en vías en desarrollo, nos siguen haciendo pensar que esta prevalencia está fuertemente relacionada con factores ambientales.

Dado que son una minoría los países de los cuales se dispone información para prevalencia en sibilantes, rinitis o eccema desde la labor realizada por ISAAC o EISL, ya está puesta la vista en acciones como “The Global Asthma Network” o “MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis”<sup>111,112</sup> que nos proporcionaran muchos datos a este respecto en un futuro.

## 6.2 Análisis univariante y multivariante

En 1993 Silverman agradecía a la British Thoracic Society la oportunidad de realizar una disertación sobre asma infantil. Quería reflexionar sobre algunos arquetipos como “toda sibilancia en la infancia y niñez debe ser etiquetada de asma y tratada como tal”<sup>113</sup>. La experiencia y la ciencia nos han enseñado que todo lo que pita no es asma pero cuidado, no caigamos del otro lado tampoco: los sibilantes en el niño no son, en ningún caso, una condición benigna de la infancia, como nos recuerdan Mallol et al en “The Global Asthma Report” en 2014<sup>1,114</sup>.

En los últimos treinta años se ha realizado un gran esfuerzo en la clasificación del asma como ya se ha expuesto en apartados anteriores. Una de las intenciones con las clasificaciones realizadas por los distintos grupos de trabajo a nivel mundial es siempre la misma: identificar qué niños son los que tienen riesgo de acabar formando parte del grupo de asma persistente (esos que serán asmáticos probablemente en el futuro, incluso en su vida adulta) para un mejor manejo y tratar de reducir su morbi-mortalidad.

Ese niño que buscamos sería, en cuanto a características clave que distinguen el fenotipo de asma predictivo en la niñez, de sexo masculino, con una historia de sibilantes frecuentes con infecciones respiratorias de tracto inferior (en particular por rinovirus), antecedentes paternos de asma, historia de dermatitis atópica, eosinofilia  $\geq 4\%$  a los 9 meses de vida, sensibilización temprana a comidas/alérgenos o función respiratoria disminuida a temprana edad<sup>115</sup>.

Ya en 2002 Martínez llamaba la atención sobre el hecho de que intervenciones realizadas más allá de los 6 ó 7 años parecían tardías en la alteración del curso natural de esta enfermedad y que sólo identificarlos antes de esa edad permitiría tratarlos y adoptar las medidas adecuadas en el periodo crítico<sup>116</sup>.

Por tanto, en esta discusión vamos a centrarnos en los factores de riesgo que identificarían a esos posibles futuros asmáticos en la edad adulta,

porque todo lo que pita no es asma pero desde luego tampoco son los sibilantes una condición benigna propia de la infancia. Para poder reflexionar sobre cada característica de una manera ordenada la discusión queda dividida en apartados.

### 6.2.1 Sexo masculino

El sexo masculino demostró ser un factor de riesgo para la presencia de sibilancias en el estudio EISL y en la fase II también. Sin embargo, en la actual fase III no es significativo pese a la mayor prevalencia en el sexo masculino ya vista en el análisis descriptivo (60,53% niño, 39,47% niña).

En esta fase la edad media es de  $9,28 \pm 0,47$  años y es conocido que en la historia natural de la enfermedad los niños afectos parecen remitir con los años, mientras que las niñas presentan un recrudecimiento de la enfermedad de manera más tardía por razones que aún no están aclaradas<sup>29</sup>.

Las diferencias por sexo son una interesante vía de investigación, incluso ya se publicó en 2014 el primer meta-análisis del genoma acerca de la interacción del genotipo en el asma, con seis loci identificados, dos asociados al sexo masculino y cuatro al femenino, habiéndose relacionado alguno de ellos también con un género específico de una población específica a nivel mundial. Estos resultados ejemplifican la naturaleza variable según la población de las asociaciones del asma y no sorprenden dadas las notables diferencias en la prevalencia de asma entre poblaciones con diferentes ascendencias<sup>117</sup>.

Algunos autores insisten en la necesidad de estudios longitudinales que determinen la estabilidad de los fenotipos propuestos y su pronóstico. Se ha demostrado que la prevalencia y severidad muestran notable diferencia y se relacionan estrechamente con el género y la edad<sup>118</sup>. Dado que después de la pubertad, la prevalencia y gravedad son mayores en el sexo femenino se sugiere un papel de las hormonas sexuales en la génesis del asma. Este impacto en la fisiopatología se confunde y es difícil de diferenciar de la edad,

obesidad, atopia y otras exposiciones ambientales también ligadas al sexo<sup>119,120</sup>.

Dentro de ese papel de las hormonas sexuales, sirva como ejemplo el agravamiento perimenstrual del asma, con una disminución significativa del flujo máximo en un 30-40% según Shames<sup>121</sup>. Siroux et al demostraron el agravamiento perimenstrual del asma como un factor independiente de la presencia o ausencia de alergia<sup>122</sup>, importante si pensamos en que casi el 40% del asma en la mujer adulta no tiene componente alérgico<sup>123</sup>. El sexo femenino como factor independiente de riesgo para el asma no alérgico en la mujer también ha sido demostrado<sup>124</sup>.

La edad exacta en la que cambia la prevalencia en cuanto a sexo del asma se basa en estudios transversales, como el estudio TRAILS (The Tracking Adolescents' Individual Lives Survey) realizado en los Países Bajos y publicado en 2010 en el que se observa un cambio en la prevalencia del asma entre los 11.1 y los 16.3 años, debido tanto al incremento en la incidencia como a la remisión de casos en el sexo femenino en comparación con el sexo masculino, aunque especifica que no se estudió específicamente el estadio puberal como explicación de este cambio<sup>125</sup>.

Ningún mecanismo sencillo puede por tanto explicar las diferencias de género encontradas en el asma. Algunos podrán explicarse por las diferencias a nivel genético, pero una gran parte de este fenómeno depende de interacciones complejas entre diferencias en el desarrollo, función inmune y las células pulmonares causado por las hormonas sexuales. Dependiendo del microambiente, las hormonas sexuales pueden modular las células inmunes, las células pulmonares y otros factores que determinan un peor resultado en cuanto a pronóstico y severidad en la mujer<sup>118,126</sup>.

También se ha sugerido que existiría una mayor hiperreactividad bronquial en la mujer con respecto al hombre debido a un menor calibre de la vía aérea<sup>127</sup>. Esta teoría también se ha sugerido por la mayor prevalencia de las enfermedades respiratorias en varones a temprana edad, habida cuenta del retraso en el crecimiento fetal intrauterino y la más lenta maduración pulmonar

observada en el varón. Curiosamente en la niña nacida pretérmino las infecciones prenatales parecen proferir un efecto protector sobre el asma acelerando la maduración de la respuesta inmune pulmonar mientras que en el niño parecen simplemente hacerlo más susceptible a la enfermedad<sup>128</sup>.

La variable sexo masculino no demostró en fase III una asociación significativa con la presencia de sibilancias. Teniendo en cuenta todo lo anterior, este dato coincide con lo esperable dada la media de edad estudiada. Dada la evidencia científica disponible que apoya el efecto del género en la fisiopatología y gravedad del asma y que incluso hay discrepancias en la percepción misma de los síntomas del asma por el género, parece que entender las diferencias de este factor son importantes para poder proveer de una educación efectiva y un plan de manejo personalizado a lo largo del curso de la vida<sup>119</sup>.

## 6.2.2 Resfriado en los tres primeros meses de vida

La existencia de al menos un episodio de resfriado en los tres primeros meses de vida es un factor de riesgo que se ha demostrado independiente para la presencia de sibilantes en todos los análisis estadísticos de todas las fases. Se asoció como factor de riesgo en el estudio EISL a nivel mundial, concretamente en la población de Cartagena también fue demostrado como factor de riesgo de sibilantes tanto ocasionales como recurrentes en esta fase I, en fase II se asoció a los sibilantes persistentes y como un factor de riesgo de aparición tardía de sibilantes, y en fase III vuelve a ser estadísticamente significativo.

La importancia de la infección respiratoria se ha abordado a lo largo de los últimos 25 años desde varios puntos de vista: clínico, anatómico-estructural, genético, inmunológico... Son diferentes perspectivas del mismo rompecabezas que aparecen en los distintos apartados de esta discusión, a ver si la imagen que se forma coincide con lo hallado en este estudio.

En los años 90 el grupo de trabajo de la cohorte de Tucson concluía en algún estudio sobre la probable relación entre los episodios de sibilantes antes de los tres años y la predisposición para el asma en un futuro<sup>20</sup>. Ya entonces comenzaron a buscarse factores de riesgo relacionados con este hecho. Como sabían que las enfermedades respiratorias víricas funcionaban como triggers/ disparadores de los episodios de sibilancias (la relación entre virus respiratorio sincitial (VRS) y bronquiolitis era bien conocida), postulaban sobre su asociación con una vía aérea pequeña como predisponente en muchos niños pero la historia natural de la enfermedad empezaba entonces a ser conocida<sup>129,130,131</sup>.

El microbioma de la vía aérea parece que juega un papel importante en el curso de la enfermedad y en las exacerbaciones mediante unas relaciones de carácter complejo entre la sensibilización de tipo alérgico, la respuesta inmune hacia los virus (destacan en la infección de vía respiratoria baja y por su asociación con la aparición de sibilantes en niños: VRS y rinovirus (HRV), concretamente HRV-C como la especie más virulenta) y las exposiciones ambientales que afectarían a las anteriores<sup>132</sup>. Un rico entorno microbiano en la infancia protegería contra el asma mientras que las infecciones precipitarían las exacerbaciones, existiendo una alteración del microbioma en el individuo asmático<sup>133</sup>.

El VRS es un patógeno reconocido que con frecuencia conduce a sibilancias en los primeros años de vida<sup>134</sup>, clásicamente relacionado con la bronquiolitis. Aunque el HRV era conocido como patógeno implicado en el catarro común desde hace más de 50 años, no fue hasta que los mecanismos de identificación molecular evolucionaron que se pudo ver toda la implicación de este microorganismo en la patología respiratoria<sup>135</sup>.

Hoy por hoy la relación entre infección temprana por rinovirus y sibilantes en la infancia está bastante reconocida, es el patógeno más frecuentemente implicado en el catarro común, la causa más frecuente de exacerbación asmática y ha sido asociado a características clínicas de mayor severidad<sup>136</sup> y a la presencia de dermatitis atópica en la infancia<sup>137</sup>, por ello

resulta interesante destacar un artículo publicado en *Pediatric Allergy and Immunology* en 2014 que está dirigido a la etiología vírica en el primer episodio de sibilantes. Fue un estudio realizado en 111 niños con una edad media de 12 meses en donde se constató la presencia de virus en el 100% de las muestras con una coinfección del 38% (HRV en un 76%, VRS en un 29%), relacionándose el HRV con eczema, eosinofilia, tos prolongada y tabaquismo en los padres<sup>138</sup>.

De manera que el papel de las infecciones víricas en la exacerbación asmática está bien establecido. Su contribución en el desarrollo y progresión de la enfermedad parece también cada vez más reconocido<sup>139,140,141,139</sup>. Se han propuesto mecanismos tanto deficitarios como exagerados en torno a una disregulación de las respuestas inmunes en las exacerbaciones asmáticas inducidas por HRV. También se ha implicado a citoquinas de la *inmunidad innata* derivadas del epitelio como agentes que sesgan la respuesta Th2 (IL-25, IL-33, TSLP/linfopoetina tímica estromal) y podrían servir como puente a enfermedades alérgicas con exacerbaciones asmáticas (aunque todavía la relación entre alergia e infección está poco aclarada, de hecho la sensibilización alérgica predeciría a los sibilantes por HRV según algunos autores<sup>142</sup>) y se ha estudiado el perfil de los infiltrados celulares implicados, incluyendo neutrófilos, eosinófilos y linfocitos. De una manera o de otra, se llegaría a un escenario en el cual nos encontramos una pobre eliminación de virus e inflamación persistente, frente a lo que ocurriría en los individuos con una respuesta antiviral intacta, en la cual la eliminación de virus sería correcta y la inflamación se resolvería<sup>143,144</sup>.

En cuanto al papel de las bacterias, la colonización del microbioma por determinadas cepas sí se ha demostrado un factor de riesgo para sibilantes recurrentes en la infancia. En un estudio publicado en 2007, Bisgaard et al presentan una cohorte de 321 niños nacida de madres asmáticas de los que se obtuvieron muestras de hipofaringe al mes de vida. Relacionaron a los 5 años de vida la colonización con *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y *H. influenzae* de una manera significativa con el primer episodio de sibilantes, los sibilantes persistentes, las exacerbaciones agudas, las hospitalizaciones debidas a

sibilancias y la mayor prevalencia de asma y su reversibilidad con  $\beta_2$ -agonistas en comparación con los niños que no tenían esa colonización<sup>145</sup>.

En la conjunción entre microbioma, inmunidad y exposición ambiental, se ha propuesto que la inmunidad congénita podría ser alterada por exposiciones ambientales (incluidas las biológicas) durante el embarazo y los primeros meses de vida, lo que daría por resultado un número mayor de episodios de sibilancias durante el primer año y relacionaría exposiciones ambientales más altas con episodios más frecuentes y posiblemente más severos de sibilancias<sup>35,36,37</sup>. La relación con la severidad del asma no está tan claramente establecida, y aunque el HRV sí ha sido asociado a características clínicas de mayor severidad<sup>136</sup>, el papel de las bacterias en el asma severo requiere aún más estudio, dado que su implicación sólo ha sido evaluada en estudios transversales (exceptuando la relación de la infección por Clamidia y la función pulmonar en el asma de aparición en edad adulta<sup>146</sup>)<sup>147,148</sup>.

Hace ya unos 15 años que Strachan propuso lo que conocemos como hipótesis higiénica, donde las infecciones y una “falta de higiene” protegerían contra el desarrollo de enfermedades alérgicas. Hay tres aspectos a considerar dentro de esta teoría: el significado de la exposición ambiental a componentes microbianos, el papel de las infecciones y el efecto de la combinación de ambos en la respuesta de la inmunidad del huésped<sup>46</sup>.

Si bien es cierto que esta teoría ha sido relacionada con los resultados de los estudios que valoraban la asistencia a guardería a edad temprana como un factor de riesgo o protección (apartado 6.2.3), también se la ha relacionado con la exposición a helmintos, dado que la alergia y la infección por estos parásitos comparte aspectos como la respuesta predominante mediante citoquinas (Th2), de ahí que se sugiera que la infección por helmintos podría estar asociada con una protección contra la sensibilización<sup>149,150</sup>. De hecho, parece que los helmintos obstaculizan la respuesta inmunitaria para asegurar su propia supervivencia, protegiendo al mismo tiempo al huésped frente a enfermedades autoinmunes crónicas, al limitar el desarrollo de la inflamación y la autoinmunidad<sup>151</sup>.

Es probable que la teoría de Strachan bebiese de fuentes diversas aún sin saberlo y según cómo la interpretemos podremos aplicarla o no en según qué ejemplo práctico. De hecho esta teoría parece que se adapta mejor a enfermedades alérgicas del tipo rinoconjuntivitis y eczema atópico y peor al asma.

Todos estos hallazgos llevarían a la conclusión de que la prevención de la infección del VRS o el HRV podría tener un gran impacto en la morbilidad asociada a esta enfermedad respiratoria crónica, con lo que se abrirían nuevas puertas a la prevención mediante el uso de vacunación, empleo de antimicrobianos o de manera indirecta mejorando la respuesta inmune en los individuos de alto riesgo.

Como ejemplo de esto último, se ha publicado en este año 2015 en *The new england journal of medicine* un estudio en el que se realizó con éxito la inyección mensual del anticuerpo monoclonal palivizumab en niños prematuros, consiguiendo una reducción de las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida<sup>94</sup>.

Se debe tener en cuenta que en el otro lado de la balanza, los antibióticos administrados a la madre gestante podrían provocar el desarrollo de sibilancias en la infancia (se ha sugerido que la alteración del microbioma del canal del parto y la piel podrían estar detrás de este hecho<sup>152</sup>)<sup>153</sup>.

La inmunidad congénita y el microbioma propio de cada individuo podrían verse alterados por tanto por interacciones complejas con las exposiciones ambientales, ya sean éstas patógenos biológicos u otros elementos. Los resultados en cuanto a este factor de riesgo coinciden con la literatura disponible: el catarro común en los primeros meses de vida podría provocar unas modificaciones en el pulmón que permanecerían en el tiempo, en este estudio esa huella llega hasta los 9 años.

### 6.2.3 Asistencia a guardería en los primeros doce primeros meses de vida

La asistencia a guardería es uno de los factores de riesgo demostrados en el EISL. Si prestamos atención concretamente a la población de Cartagena en esta primera fase este factor de riesgo sólo se asoció a los sibilantes recurrentes (no a los ocasionales). En fase II se asoció a los sibilantes remitentes pero no a los persistentes, de manera análoga a lo que pasa en nuestra fase.

Es decir, a lo largo de este estudio la asistencia a guardería se demostró como factor de riesgo para sibilantes recurrentes hasta los doce primeros meses, posteriormente no es un factor de riesgo para la presencia de sibilantes en la infancia.

La asistencia a guardería es un factor de riesgo para sibilantes recurrentes en el primer año de vida conocido y estudiado desde hace años<sup>154,155</sup>, también para niños nacidos pretérmino<sup>156</sup>, de hecho, por poner un ejemplo en este año 2015, SAREPREM (un estudio observacional prospectivo y multicéntrico con recién nacidos pretérmino, entre las 32-35 semanas de gestación, que agrupa a 15 hospitales pediátricos de España) publica un estudio en el que asocian los sibilantes recurrentes en el primer año de vida de estos niños pretérmino a la asistencia a guardería en los primeros doce meses de vida como factor de riesgo independiente<sup>157</sup>.

Como ya se ha comentado, la hipótesis de la higiene está muy relacionada con este factor de riesgo, ya que se hipotetizó que las infecciones respiratorias relacionadas con la asistencia a guardería podrían explicar la relación inversa entre la asistencia a guardería en las edades más tempranas y el asma infantil<sup>158</sup> y lo que es más, atribuir el incremento en las enfermedades alérgicas y autoinmunes a la reducción en la exposición a diversos agentes infecciosos inmunoreguladores<sup>151</sup>, aunque esta teoría se adapta mejor a enfermedades alérgicas como la rinoconjuntivitis o el eczema atópico y peor al asma.

Ya en el año 2000, como parte del estudio de Tucson, se publicaba un estudio en el que concluían que la exposición a otros niños en el hogar o en guardería era un factor protector para el desarrollo del asma y sibilantes recurrentes ( $\geq 3$  episodios en los 12 meses previos) en la infancia posterior (estudiados a 6 y 13 años)<sup>159</sup>.

Sobre la base de esta hipótesis de la higiene hay publicados numerosos artículos: algunos encuentran un efecto protector de la asistencia a guardería sobre niños con historia familiar de atopia, aunque éste no se puede observar hasta los cuatro años de edad<sup>160</sup>, otros asocian la asistencia a guardería con un descenso del riesgo para sibilantes a los cinco años, especialmente en niños que asisten a guardería entre los 6 y los 12 meses de vida<sup>161</sup> y finalmente otros no encuentran protección para las enfermedades alérgicas (incluyeron sibilantes en los últimos doce meses) en un seguimiento hasta los seis años de edad<sup>162</sup>.

Llegado este punto, y con lo publicado, nos quedaría fijarnos en las conclusiones de algún metaanálisis o cambiar el punto de vista para intentar llegar a una conclusión.

No existe ningún metaanálisis específico de este factor de riesgo y el artículo de revisión más reciente es del año 2000, previo por tanto a los que hemos estado comentando. Se trata de una revisión llevada a cabo por Nystad y publicada en *Annals of medicine* en la que incluye ocho artículos de calidad variable por lo que no se pueden comparar entre ellos. En cinco de estos artículos se encontró asociación entre asistencia a guardería y asma y sólo en uno de ellos se encontró asociación protectora entre la asistencia temprana a guardería y asma más adelante<sup>163</sup>.

Nos queda por tanto un cambio en el punto de vista de este factor de riesgo, esto nos lo proporciona Cheng en un artículo publicado en 2014 en el cual concluye que según la duración de la asistencia a la guardería, éste puede ser tanto un factor protector como de riesgo para la presencia de asma a los 7 años. Situaron un umbral de más de 37,5 horas semanales de atención diurna en la asistencia a guardería con un menor riesgo de asma a los siete años,

con lo que será un factor protector si la asistencia a guardería es al menos de 37,5 horas a la semana y hallaron la ya conocida asociación entre la asistencia a guardería en los primeros doce meses de vida y la presencia de sibilantes, comportándose ahí como un factor de riesgo<sup>164</sup>.

Por tanto, podemos concluir que en nuestra población de estudio la asistencia a guardería es un factor de riesgo para sibilantes recurrentes hasta los doce primeros meses, posteriormente no es un factor de riesgo ni tampoco un factor de protección para la presencia de sibilantes en este grupo de niños de Cartagena, aunque hay que tener en cuenta que si lo publicado por Cheng se confirma en estudios posteriores, este umbral mínimo de horas semanales podría modificar mucho de lo publicado.

## 6.2.4 Madre fumadora en el embarazo

La variable “madre fumadora en el embarazo” estrictamente interroga sobre el hecho de haber fumado durante el embarazo del niño encuestado, no posteriormente o en la actualidad. Al tratar de vincular específicamente este hecho con la presencia o no de sibilantes nos encontramos que la relación es estadísticamente significativa. Es decir, los niños cuya madre fumó en el embarazo tienen mayor riesgo de presentar sibilantes en fase III.

Se realizó también para las preguntas “¿Fuma la madre del niño/a actualmente?” y “¿Fuma el padre del niño/a actualmente?” un análisis estadístico mediante  $\chi^2$  de Pearson, dado que eran las únicas variables en común entre las dos fases que podían verse afectadas por un cambio de hábitos, para valorar si había habido un aumento o disminución del hábito tabáquico significativo en la madre o el padre con respecto a la variable sibilancias I-III, con ello sí comparamos a los padres y madres que fumaban en la fase I y/o en la fase III.

De este test se dedujo que tanto la disminución del hábito tabáquico de los padres como de las madres es significativo (valor de significación cercano a

0 en ambos casos) entre las fases I y III, lo cual es importante en nuestro estudio, ya que aunque ha habido una diferencia significativa del número de padres y madres fumadores con respecto a nuestra variable sibilantes I-III, la variable “madre fumadora en el embarazo” demuestra de manera independiente un incremento en el riesgo de presentar sibilantes en fase III.

En cuanto a la información disponible en la literatura, ya en 1998 Strachan y Cook realizan para la revista *Thorax* una revisión de lo entonces disponible y relacionaron el tabaquismo materno con un incremento en el riesgo de asma en el niño hasta los 6 años de edad<sup>90</sup>.

En una revisión publicada en 2012 en *Pediatrics* analizaban 79 estudios prospectivos a propósito de la exposición al tabaquismo: el incremento en la presencia de sibilantes de la exposición al tabaquismo tanto prenatal como postnatal variaba de un 30 a un 70% en los estudios analizados. En el metaanálisis de esta revisión la exposición prenatal al tabaquismo materno se asoció a un incremento del 40% de riesgo de sibilantes en los niños  $\leq 2$  años, este efecto iba debilitándose con la edad, pero aún fue estadísticamente significativo en el rango de 5 y 18 años<sup>91</sup>.

Ya en 2007 otro metaanálisis, éste publicado por Vork, alertaba de que la asociación entre la exposición pasiva a tabaco y el asma infantil no sólo afectaba a los primeros años de vida sino que, en contra de lo publicado mayormente hasta ese momento, también tenía su influencia en edades entre los 6 y los 18 años<sup>165</sup>.

Existe entre lo publicado incluso un metaanálisis de 2012 que aborda específicamente la asociación entre la madre fumadora en el embarazo y el asma en niños preescolares (en este estudio separan la exposición prenatal y la postnatal, de ahí su importancia). Se trata de ocho cohortes de países de Europa (21.600 niños, 3,4% con exposición exclusiva intraútero) en las que se demostró la asociación entre la madre fumadora en el embarazo y el asma en niños preescolares, incluso entre los niños cuyas madres no fumaban al final del embarazo o tras el parto<sup>166</sup>.

Hay por tanto en la literatura disponible varios metaanálisis que resumen lo que los numerosos estudios observacionales venían indicando: el tabaco se asocia con la aparición de sibilantes en el niño y esta asociación es especialmente consistente en el caso del niño con madre fumadora durante el embarazo.

De acuerdo con estos hallazgos hay otros estudios que relacionan el tabaquismo materno durante el embarazo con un descenso en la función pulmonar tanto en la infancia como en la edad adulta:

En el año 2000 el grupo de trabajo de California del Children's Health Study (5.263 participantes seguidos hasta los diez años de edad) demostraron que tanto la exposición prenatal como la exposición pasiva postnatal al tabaco se asociaban a déficit persistente en la función pulmonar, siendo este déficit mayor en los niños asmáticos<sup>167</sup>.

Posteriormente, en 2003, el mismo grupo de trabajo expone que el déficit en la función pulmonar es esencialmente en el grupo de niños con exposición prenatal o exposición temprana y reconocen la poca evidencia de la asociación a la exposición pasiva al tabaco de manera aislada<sup>168</sup>.

En 2005 se publica un estudio internacional que agrupa a más de 20.000 niños de entre seis y doce años de nueve países de Europa y América del Norte en el que de manera análoga al anterior encuentran una asociación entre la exposición al tabaco intraútero y el descenso en parámetros de función pulmonar, siendo la asociación con la exposición pasiva postnatal más débil<sup>169</sup>.

Ya en 2009 se publica el estudio que más se alarga en el seguimiento, se trata de un estudio longitudinal previo al nacimiento de 21 años de seguimiento: el Mater-University of Queensland Study of Pregnancy, en el se objetivó que los efectos adversos del tabaco prenatal en el desarrollo de la vía aérea persistían hasta la edad del adulto joven<sup>170</sup>.

Por lo tanto parece que la exposición al tabaco prenatal estaría asociada con la presencia de sibilante en el niño y con el consecuente descenso en la función pulmonar tanto en la infancia como en la edad adulta. Nos queda

resolver la duda de hasta qué edad se podrá demostrar esta influencia concretamente en nuestra población de estudio.

Como curiosidad un estudio publicado en Thorax en este año 2015 demuestra un incremento en el riesgo de asma en el nieto cuya abuela fumó en el embarazo de la madre, independientemente de si la madre del niño es fumadora o no. Admiten, sin embargo, que al poseer una información limitada sobre estado socioeconómico, asma y otros factores de las abuelas podría haber factores de confusión no tenidos en cuenta<sup>171</sup>.

Aunque se han realizado muchas intervenciones, incluidas medidas de educación parental y programas de asesoramiento para intentar reducir la exposición de los niños al tabaco, según un revisión Cochrane de 2014 ninguna actuación ha demostrado un efectividad clara<sup>172</sup>. Pese a ello, y según la guía británica del manejo del asma publicada en 2014, tanto padres como los que van a serlo deberían ser advertidos sobre los muchos efectos adversos que el tabaco tiene en los niños, incluyendo el incremento de sibilantes en la infancia y el riesgo incrementado de asma persistente<sup>14</sup>.

### 6.2.5 Presencia de humedad/moho en las paredes del domicilio

La presencia de humedad o moho en las paredes del domicilio fue un factor de riesgo en el estudio EISL para sibilancias recurrentes en los centros europeos participantes, mientras que en los países iberoamericanos se demostró como factor de riesgo tanto para sibilancias ocasionales como recurrentes. En la población de Cartagena sólo se mostró como estadísticamente significativo en cuanto a sibilancias ocasionales. En fase II este factor de riesgo se relacionó sólo con los sibilantes remitentes y como factor de riesgo de aparición precoz de sibilantes. En fase III no es un factor de riesgo estadísticamente significativo.

Si reflexionamos sobre los hallazgos de las tres fases podemos concluir que en la población de estudio la presencia de humedad o moho en las paredes del domicilio se ha relacionado con el riesgo de aparición precoz de sibilantes remitentes en fase II y ocasionales en fase I y no se asoció con los sibilantes persistentes o la aparición tardía, con lo que no extraña que en fase III no tenga influencia estadísticamente demostrable.

Pettigrew realiza en 2010, para *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, una revisión titulada "Mold and Human Health: Separating the Wheat from the Chaff"<sup>173</sup>, en la que aborda las diversas implicaciones del reino *Fungi* en la salud humana. Explica que la exposición a las esporas de hongos aerotransportadas en los pacientes con anticuerpos positivos de IgE para moho puede aumentar los síntomas del asma y la necesidad de tratamiento en algunas personas con asma.

La reacción alérgica al moho común aerotransportado en el exterior es un subtipo aceptado de asma alérgica, pero este vínculo está menos establecido para el moho en el interior, siendo estos episodios asmáticos precipitados por el moho, en personas alérgicas, por supuesto, reversibles. En este caso, afirma Pettigrew, la tos y sibilancias persistentes en el primer año de vida en niños con riesgo de asma (ej. con antecedentes familiares de asma) están documentados después de la exposición a altas concentraciones de moho de interiores, aunque hay que tener en cuenta que estos datos podrían estar sesgados por la coexistencia de otros alérgenos en el aire e irritantes (fuentes de dióxido de nitrógeno y el antígeno de cucaracha) y no están controlados por humedad. Este autor recuerda que debemos tener en cuenta que la sensibilización a los ácaros del polvo, caspa de animales y el polen es significativamente más común y más grave en comparación con la sensibilización a hongos<sup>173</sup>.

Portnoy y Jara publican en este año 2015 "Mold allergy revisited", artículo de revisión acerca del tema que tratamos publicado en la revista *Annals of allergy, asthma & immunology*<sup>174</sup>. Realizan, al igual que Pettigrew, un

extenso repaso incluyendo medidas de prevención y un apartado acerca del controvertido síndrome del moho tóxico.

Según estos autores los hongos claramente pueden causar sensibilización (producción de IgE específica) y alergia clínica, de hecho, tanto pruebas cutáneas como in vitro pueden identificar eficazmente a los pacientes con sensibilidad a *Alternaria*, mientras que las pruebas cutáneas (tipo prick-test) pueden descartar tal sensibilidad. Los efectos sobre la salud conocidos de la exposición a hongos incluyen un mayor riesgo de desarrollar asma en los niños pequeños de familias atópicas y aumento de los síntomas de asma y rinitis en personas que ya tienen estas enfermedades<sup>174</sup>.

Portnoy y Jara defienden que los estudios de intervención han encontrado que las intervenciones dirigidas a reducir la humedad interior, la eliminación de materiales de construcción contaminados y la reducción de embalses pueden reducir la exposición de hongos de manera suficiente para reducir los síntomas en individuos afectados, lo que implica una relación causal y morbilidad asociada y proporciona una justificación para las intervenciones ambientales para reducirlo<sup>174</sup>.

A su vez esta última revisión fue respondida por Bardana criticando los estudios incluidos por ser provisionales o mal diseñados, contribuyendo a engendrar miedo público basado en evidencias no probadas<sup>175</sup>.

Existe una controversia científica en este momento pero parece que los puntos en común confluyen en la existencia de un subtipo de asma alérgica al moho que se beneficiaría de evitar los desencadenantes conocidos, incluyendo el moho infractor, y de las medidas habituales de tratamiento de la enfermedad a nivel bronquial.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, parece que los resultados concuerdan con lo científicamente aceptado.

## 6.2.6 Antecedente familiar de asma, rinitis y presencia de eczema infantil en los doce primeros meses de vida

Tanto el antecedente familiar de asma como de rinitis se demostraron factores de riesgo para sibilancias en los doce primeros meses de vida en el estudio EISL, aunque el antecedente familiar de rinitis sólo se demostró para sibilancias ocasionales en el subgrupo de centros europeos. En la población de Cartagena de este estudio el antecedente familiar de rinitis no demostró significación estadística, mientras que el antecedente familiar de asma demostró ser un factor de riesgo tanto para sibilantes ocasionales como para sibilantes recurrentes.

En cuanto a sibilantes persistentes de fase II y en fase III se vuelven a repetir los hallazgos puesto que el antecedente familiar de asma es significativo mientras que el antecedente familiar de rinitis no en el análisis univariante. En el análisis multivariante el antecedente familiar de asma presenta una  $p=0.05$ , no menor, por lo que estrictamente se deduce una tendencia estadística (no es estadísticamente significativo para  $p<0.05$ ), pero teniendo en cuenta la asociación estadística vista en el análisis univariante y dado que el valor de  $p$  en el análisis multivariante es menor de 0.1 es razonable pensar que con un mayor número de casos la significación estadística para  $p<0.05$  se hubiese dado en esta población.

De manera análoga a los hallazgos de las distintas fases de esta línea de investigación en cuanto al antecedente familiar, hay publicados diversos estudios de distintas poblaciones españolas siguiendo la metodología del estudio ISAAC, como ejemplo una cohorte de Castellón publicada en 2007 y seguida desde los 6-7 años a 15 años que demostró asociación entre la incidencia de asma y la historia familiar de asma y de rinitis<sup>176</sup>.

En este año 2015 se publica un estudio que agrupa a 15 hospitales pediátricos de España, SAREPREM (se trata de un estudio observacional prospectivo y multicéntrico con recién nacidos pretérmino, entre las 32-35 semanas de gestación) en el que asocian los sibilantes recurrentes en el primer

año de vida de estos niños pretérmino al antecedente de asma de cualquiera de los progenitores<sup>157</sup>.

Tanto en estos estudios como en el nuestro, el antecedente familiar de asma se estudia junto para padre y madre lo cual podría ser relevante para algunos autores. Existe un estudio prospectivo en Boston de 2014 en el que postulan que el antecedente familiar de madre y padre afectaría de manera diferente según el sexo: según este estudio longitudinal prospectivo, el asma materno fue un factor de riesgo para sibilantes en niñas y niños mientras que el asma paterno y la bronquiolitis serían factores de riesgo sólo para los niños, con efecto similar en ambos progenitores a lo largo de los años (cohorte de 499 niños seguidos hasta los 14 años)<sup>177</sup>.

En esta línea del dimorfismo sexual, una publicación de 2011 demostró unas diferencias relacionadas con el género en cuanto a la expresión genética placentaria en gestaciones de madre asmática, de manera que esa expresión genética en la placenta estaría influenciada por el sexo del feto y podría contribuir al dimorfismo sexual consistente en un diferente crecimiento fetal en respuesta al asma materno<sup>178</sup>.

La epigenética es una doctrina según la cual los rasgos que caracterizan a un ser vivo se configuran en el curso del desarrollo<sup>45</sup>. La variabilidad de los síntomas del asma podría ser el resultado de influencias epigenéticas tempranas (perinatales) o tardías (en la infancia) de las exposiciones ambientales. La regulación de la expresión genética según la epigenética es un cambio heredable de la expresión de los genes que ocurre sin ninguna alteración en las secuencias de ADN<sup>128</sup>.

En cuanto al eczema, es uno de los factores investigados que fue estadísticamente significativo en el estudio EISL para sibilancias recurrentes y así como en la subpoblación de Cartagena de dicho estudio, pero no para sibilancias ocasionales, tal y como ocurre también en la subpoblación de centros europeos del estudio EISL. En fase II se asocian a sibilantes persistentes y en fase III también se asocian estadísticamente.

De manera parecida a lo que ocurre con el eczema como factor de riesgo en la población de Cartagena, en la población de Cantabria del EISL publicado en 2015 sí aparece el eczema como factor de riesgo para sibilancias recurrentes en los doce primeros meses de vida (además del sexo masculino, asistencia a guardería, primer catarro antes de los tres meses de vida, antecedente familiar de asma, lactancia materna menor a los primeros tres meses y madre fumadora durante el embarazo)<sup>179</sup>.

En la población de Salamanca del EISL, en este caso publicada en 2012 el eczema también se demostró como factor de riesgo independiente en los primeros doce meses de vida tanto para sibilancias ocasionales como para recurrentes (en estudio los niños con una lactancia materna menor a los primeros tres meses, asistencia a guardería, eczema o antecedente familiar de asma mostraron mayor presencia de sibilantes que el resto)<sup>180</sup>.

De manera que aunque el eczema no aparezca como un factor de riesgo en el EISL, sí parecería que algunas subpoblaciones españolas, entre la que se incluiría la nuestra, sí sería un factor de riesgo, y en nuestro caso, al menos este efecto se puede observar hasta los nueve años.

El antecedente familiar de rinitis, demostrado en el EISL y que no ha sido estadísticamente significativo en ninguna de las fases posteriores de esta línea de investigación, sin embargo sí demostró asociación con la incidencia de asma en la cohorte de niños de Castellón seguida de los 6-7 años a los 15 años ya mencionada<sup>176</sup>. En las poblaciones de Cantabria o Salamanca tampoco fue significativo, así que nos encontramos con resultados variables en las poblaciones españolas con respecto a este factor de riesgo<sup>179,180</sup>.

¿Por qué los niños con padres asmáticos o que presentan eccema en los primeros doce meses de vida tienen una asociación con la presencia de sibilancias a largo plazo?

Como parte de la fase 3 del estudio ISAAC se publicó en 2014 un análisis de los datos centrado en distinguir si la conocida relación entre mayor número de hijos y bajas prevalencias de fiebre de heno, eczema y marcadores

objetivos de sensibilización alérgica que se da en países ricos se da también en otros no tan ricos, demostrando que esa asociación inversa entre el tamaño familiar y esas enfermedades “alérgicas” se limita en gran medida a los países de mayores ingresos, probablemente porque la contribución de los mecanismos atópicos al asma, rinoconjuntivitis y eczema es mucho mayor en los países ricos<sup>181</sup>. Luego podemos ir centrando nuestra respuesta, probablemente el antecedente familiar de asma y la presencia de eczema en los primeros doce meses de vida aparezcan relacionados con sibilancias a largo plazo porque tienen en común esa base alérgica, esos “mecanismos atópicos” que en este estudio se demuestran especialmente en los países ricos.

Sobre fases 1 y 3 del estudio ISAAC se publicó en el año 2012 un estudio dirigido a los cambios con el tiempo (entre ambas fases: 6-7 años a 13-14 años) en la relación entre los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eczema. En este análisis se vio que el patrón entre las tres enfermedades no había cambiado mucho, lo que les sugirió que son factores similares los que les afectan de manera global, estarían principalmente determinados por factores ambientales más que por factores genéticos. Esto es de particular interés, ya que es sabido que estas enfermedades están vinculadas no sólo a través de procesos atópicos sino también por procesos no atópicos, y los procesos no atópicos son más influyentes en los países de bajos y medianos ingresos<sup>182</sup>.

The German Multicenter Allergy Study (conocido como estudio MAS) publicó en 2001 el seguimiento a 1314 niños desde el nacimiento hasta los 7 años con la intención de investigar el patrón de sensibilización atópica asociada al desarrollo de asma en la infancia, ya que aunque la sensibilización atópica se había relacionado fuertemente al asma, el asma se desarrolla sólo en un tercio de los niños con atopía. Sólo los niños sensibilizados a cualquier alérgeno temprano en la vida (la sensibilización a alérgenos de la comida, particularmente a huevo y leche de vaca, se observa primero en el curso de la sensibilización atópica<sup>183,184</sup>) y sensibilizados a alérgenos inhalados a la edad de 7 años estaban en un riesgo significativamente mayor de ser asmáticos a esta edad. Sin embargo, incluso en este grupo de niños persistentemente

sensibilizados, el riesgo de ser asmáticos a la edad de 7 años sólo aumentó si existían una historia familiar positiva de asma o presencia de atopia, con lo que los autores concluyeron que algún factor subyacente relacionado con el asma y la transmisión materna pueden determinar tanto un cierto patrón de sensibilización como la expresión de asma<sup>185</sup>. Nuevamente aparece la influencia de la historia familiar y presencia de eczema y se sugiere el mecanismo alérgico como explicación de los hallazgos.

Otros estudios relacionan la presencia de eczema a otros de los factores de riesgo estudiados en este estudio, como el ya mencionado de Turunen de 2014 en el que explora la etiología vírica, características atópicas y severidad del primer episodio de sibilantes en el niño. Fue un estudio realizado en 111 niños con una edad media de 12 meses en donde se constató la presencia de virus en el 100% de las muestras con una coinfección del 38% (HRV en un 76%, VRS en un 29%), relacionándose el HRV con eczema, eosinofilia, tos prolongada y tabaquismo en los padres<sup>138</sup>.

En The Canadian Asthma Primary Prevention Study, publicado en 2007 y sobre 455 niños nacidos de familias con antecedentes de asma o atopia, se constató que la exposición al virus parainfluenza y virus respiratorio sincitial durante el primer año de vida se asociaba con la aparición inicial de un posible asma<sup>186</sup>.

Es por lo tanto a veces difícil separar unos factores de otros para valorarlos uno a uno dado que en la literatura (y fuera de ella) muchas veces se encuentran interconexionados. En el caso de los antecedentes familiares y el componente de eczema parece más natural incluso revisarlos a la vez porque su patogenia, este componente alérgico subyacente, es común.

La atopia se define como una predisposición genética hacia el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediata contra los antígenos ambientales comunes. La respuesta inmune alérgica Th2 se ha asociado con el asma en comparación con las respuestas Th1 que se encontrarían implicadas en la protección atópica (la respuesta Th1 era considerada protectora para el asma y la respuesta Th2 relacionada con inflamación severa de la vía aérea y asma).

Las respuestas Th2 incluirían mayormente la producción de interleuquina (IL)-4, IL-5, IL-9, and IL-13, y se asociarían con un aumento de los niveles de IgE y la producción de eosinófilos que conduciría a la atopía. El asma y las alergias van en paralelo bajo cierta influencia genética (ej. asma en los padres) y perinatal (como las infecciones uterinas, empleo de antibióticos o exposición al tabaco)<sup>128</sup>.

Respecto a esta respuesta Th2 y la patogénesis del asma, decir que, aunque las líneas conceptuales entre la inmunidad congénita y adaptativa están claramente dibujadas en el dogma actual del sistema inmunitario, con los actuales conocimientos sobre la plasticidad de la inmunidad no estarían tan diferenciadas. Hay leucocitos que comparten propiedades con ambos brazos del sistema inmune y el potencial efecto modulador inmunitario de las células estructurales no hace sino crecer con la investigación. Los linfocitos del tipo células T gamma/delta ( $\gamma\delta$ T cells), células natural killer (NK cells) y células natural killer T (NKT cells) poseen características tanto del sistema innato como del adaptativo y representan una vía común a través de la cual operarían potencialmente una serie de mecanismos en la regulación de la inflamación, por lo que defectos en esta vía podrían facilitar el diagnóstico del asma. Parece claro que el asma no está determinado únicamente por una respuesta Th2, sino que refleja un cambio constante en la respuesta inmune que cuenta con complejas redes reguladoras y efectoras entre el microambiente de las células estructurales<sup>187</sup>.

La red de células dendríticas de la mucosa de las vías respiratorias sería parte del mecanismo que gobierna la competición entre tolerancia/sensibilización a los alérgenos, de manera que habría un balance entre la respuesta Th2 alérgeno-específica y las poblaciones de células reguladoras (Treg) dentro de las respuestas de memoria de aeroalérgenos específicos individuales: en los sujetos no atópicos este proceso estaría dominado por las células Treg, y como resultado, la proliferación de células Th2 se finalizaría, estableciéndose una “tolerancia” aeroalérgeno específica, acompañada de una disminución de la producción de IgE específica que en muchos casos es permanente. Los sujetos sintomáticos se ven con mayor

frecuencia en el grupo de sensibilizados (sobre la base de los títulos de IgE), pero incluso en este subgrupo, sólo aproximadamente 1 de cada 3 se ven afectados, la mayoría son “tolerantes fisiológicamente” para continuar la exposición al alérgeno pero no “inmunológicamente tolerantes”<sup>188</sup>.

Una deficiencia genética en la labor de muestra de antígeno de estas células dendríticas de la mucosa de las vías respiratorias podría jugar un papel significativo en el aumento de la susceptibilidad tanto a la sensibilización como a la consecuente clínica, estaríamos hablando de un inmunofenotipo que es característico de un subgrupo importante de los pacientes asmáticos<sup>189</sup>.

Hechos estos razonamientos, en el modelo actualmente propuesto operarían linfocitos que comparten propiedades con ambos brazos del sistema inmune y el potencial efecto modulador inmunitario de las células estructurales, creándose un balance Th2/Treg cuyo resultado promovería distintos escenarios de IgE específica con sus diferentes clínicas. Dado que derivados de este modelo inmunológico habría diversos fenotipos, algunos consecuencia de deficiencias inmunológicas heredables (explicaría la influencia genética de la enfermedad, antecedente familiar de asma), nos queda ver si estos modelos se adaptan mejor que otros más clásicos a esta enfermedad.

Los hallazgos en cuanto a estos factores de riesgo no parecen diferir mucho de lo conocido en la actualidad, dada la gran heterogeneidad de los resultados disponibles en la literatura. Dado que los tratamientos actuales tratan de controlar el asma infantil, no de curarlo, tal vez una visión de la interacción de inmunidad, genética y exposición ambiental a través de la epigenética pueda identificar mecanismos sobre los que se puedan realizar futuras intervenciones terapéuticas<sup>128</sup>, mientras tanto, y basados en estos factores de riesgo conocidos (historia familiar y presencia de eczema) se podrían promover nuevos modelos predictivos para el riesgo de asma infantil y desarrollar estrategias preventivas contra esta enfermedad<sup>190</sup>.

## 6.2.7 Lactancia materna exclusiva superior a los tres primeros meses de vida

La lactancia materna exclusiva más allá de los tres primeros meses de vida se demostró como un factor de protección independiente para la presencia de sibilancias en los doce primeros meses de vida en el estudio EISL, pero si prestamos atención al subgrupo de Cartagena vemos que este factor no fue estadísticamente significativo ni para sibilantes ocasionales ni para sibilantes recurrentes. Posteriormente ni en fase II ni en la actual fase III ha sido un factor con significación estadística por lo que podemos decir que la lactancia materna exclusiva más allá de los tres primeros meses de vida no es un factor de protección para la presencia de sibilancias a los 9 años en la población estudiada.

Es posible que en la población estudiada de Cartagena exista algún otro factor influyente demográfico que provoque esta diferencia con otras poblaciones a nivel mundial. Tal vez incluso no estaría limitado a nuestra población de estudio, dado que en un estudio publicado en este año y que agrupa a 15 hospitales de toda España (SAREPREM: estudio observacional prospectivo y multicéntrico con 766 recién nacidos pretérmino entre las 32-35 semanas de gestación seguidos hasta los 12 meses de vida) no se encontraron diferencias en cuanto a la morbilidad respiratoria fuese la lactancia superior o inferior a 90 días<sup>157</sup>.

La lactancia materna se propuso como un factor protector, especialmente para aquellos lactantes con un riesgo elevado de atopia o de asma, entre otras razones por la presencia en la leche de factores inmunológicos, como linfocitos T y linfocitos B en la leche, de anticuerpos (sobre todo del tipo IgA secretora) e incluso citoquinas como el Factor Transformador de Crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), citoquina inmunomoduladora y antiinflamatoria, que pasan al aparato digestivo del lactante<sup>46</sup>.

En 1999 se publicó un estudio australiano en el *British Medical Journal* que demostró una reducción significativa del riesgo de asma a los seis años de

edad con lactancia materna exclusiva si ésta se mantiene al menos durante los primeros cuatro meses de vida. Se trataba de una cohorte de 2187 niños seguidos hasta los 6 años de edad<sup>89</sup>.

Después de este han sido muchos los estudios que abordaban este tema de una manera más o menos directa, algunos de acuerdo con los hallazgos de la cohorte australiana (como el *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy* o estudio PIAMA<sup>155</sup>) y otros en contra, como un estudio publicado en el año 2002 acerca de una cohorte de Nueva Zelanda seguida hasta los 26 años en la que se llegó a la conclusión de que la lactancia materna no protegía frente a atopia y asma y podía incluso aumentar el riesgo<sup>191</sup>. Decir que en este último estudio el tiempo de lactancia requerido era de un mes y no se especificaba si esta era exclusiva o no.

La Global Initiative For Asthma publica en 2015 su Global Strategy for Asthma Management and Prevention en la que asevera que la lactancia materna reduciría el número de episodios en la infancia pero no el desarrollo de un asma persistente (nivel de evidencia D), por lo que debe ser recomendada por sus beneficios a nivel general (nivel de evidencia A)<sup>15</sup>. Por su parte, la British guideline on the management of asthma afirma que la lactancia materna debería fomentarse por sus muchos beneficios, incluyendo un efecto protector potencial en relación con el asma temprana (nivel de evidencia C)<sup>14</sup>.

Probablemente en el desarrollo de estas guías habrán tenido su peso los metaanálisis publicados al respecto. Por una parte tenemos uno publicado en 2003 (que revisa la literatura entre los años 1966 y 2001) centrado en la relación entre lactancia y atopia futura. Concluyó que la lactancia materna parecía proteger del desarrollo de la enfermedad atópica y que este efecto parecía más fuerte en los niños con la antecedentes familiares de atopia<sup>192</sup>. Más recientemente, en 2014, Dogaru publica una revisión y metaanálisis específica de lactancia materna en relación a asma infantil sobre estudios publicados entre 1983 y 2012. Concluye que existe una fuerte asociación entre lactancia materna y protección frente a sibilancias entre el nacimiento y los dos años, pero que esta asociación disminuye con el tiempo<sup>193</sup>. Kramer realiza ese

mismo año, invitado por el *American Journal of Epidemiology*, un breve escrito a propósito del metaanálisis publicado por Dogaru, ensalzando su metodología y reflexionando sobre la enorme heterogeneidad de los resultados con respecto a este tema disponibles. Kramer dice no tener una explicación para la heterogeneidad pero que podría estar influenciada por algunos factores de confusión como la asistencia a guardería o no haber realizado los estudios con observador ciego<sup>194</sup>.

Mencionar que la lactancia materna también se ha postulado como un modificador protector tanto de la exposición a tabaco ambiental<sup>195</sup> como de los efectos respiratorios de la polución (tos, flema, sibilancias)<sup>196</sup> en trabajos publicados en 2015 y 2013 respectivamente, por lo que resultará interesante ver en un futuro si esa modulación positiva de otros factores ambientales se confirma por sus implicaciones prácticas.

Concluir con respecto a la lactancia materna que los hallazgos en esta fase del estudio y en fases anteriores concuerdan con las conclusiones generales de lo publicado y por tanto con lo recomendado en las guías clínicas más recientes disponibles.

### 6.2.8 Dieta mediterránea

La variable denominada “dieta mediterránea” se creó en torno a algunas preguntas sobre la alimentación realizadas en la fase II. Como ya se explicó en el apartado de metodología, a los alimentos se les daba una puntuación, y cuanto mayor era este sumatorio tanto mayor se consideró la adherencia a la dieta mediterránea. Cuando esta variable se analizó (tanto en el análisis univariante como en el multivariante) se demostró que esa mayor adherencia a la dieta era un factor de protección para sibilantes en la fase III (OR de 0,71).

Para la creación de esta variable se clasificaron los alimentos en “*buenos*” (fruta, pescado, verduras, legumbres, cereales, pasta, arroz y patatas)

y “malos” (leche, comida rápida y carne). Esta clasificación está basada en el concepto de *dieta mediterránea tradicional*.

El término dieta mediterránea (“good Mediterranean diet”) fue acuñado en el libro titulado “How to eat well and stay well, the Mediterranean way”, escrito por Ancel y Margaret Keys y publicado por primera vez en 1975, y trataba de definir la dieta característica de la población de Creta<sup>197</sup>. En enero de 1993, un comité de expertos que participaba en la “*International Conference on the Diets of the Mediterranean*” celebrada en Cambridge, empezaron a desarrollar una serie de guías nutricionales que reflejaban la diversidad de los hábitos tradicionales que, históricamente, se habían asociado con una buena salud. La Pirámide Mediterránea se presentó en 1994 en San Francisco en la “*Oldways International Conference on the Diets of the Mediterranean*”<sup>198</sup>. La *dieta mediterránea tradicional* se caracteriza por un elevado consumo de frutas y vegetales, pan y cereales (de grano integral), legumbres y frutos secos, un consumo bajo a moderado de huevos y sólo pequeñas cantidades de carne roja y leche, con un consumo diario bajo-moderado de queso y yogur<sup>199,200</sup>.

Es relativamente reciente, en 2009, cuando Chatzi y Manolis publican en la revista *Public health nutrition* una de las primeras revisiones acerca de la evidencia entre la relación de la dieta mediterránea prenatal y en la infancia con respecto al desarrollo de asma y alergia en los niños. Aunque ya entonces se sugería que un alto nivel de adherencia a la dieta mediterránea a temprana edad parecía proteger contra el desarrollo de asma y atopia en la infancia, insistían en la necesidad de estudiar la mejor ventana de exposición en cuanto a la edad y la necesidad de comprender los mecanismos y los componentes específicos dirigidos a esta enfermedad<sup>200</sup>. Nurmatov en 2011 revisa 62 estudios relevantes (ninguno randomizado; cohortes, casos y controles y estudios transversales) concluyendo que la evidencia es débil pero apoya la idea de la utilidad de vitaminas A, D, y E, zinc, frutas y verduras y la dieta mediterránea en la prevención del asma, aunque insiste en la necesidad de estudios experimentales que apoyen esta evidencia<sup>86,201</sup>.

En 2013 Chatzi publica junto a otros colaboradores resultados de los grupos de estudio INMA (1771 parejas madre-recién nacido de Guipúzcoa, Sabadell y Valencia) y RHEA (745 parejas madre-recién nacido de Creta, Grecia), siguiendo metodología del EISL. En ellos afirma que un alto consumo de carne roja durante el embarazo podría incrementar el riesgo de sibilantes en el primer año de vida, mientras que un alto consumo de productos frescos podría disminuir este riesgo, sin embargo, la alta adherencia a la dieta mediterránea no se encontró asociada a las sibilancias o eczema en la infancia<sup>202</sup>.

De manera que hay discrepancias entre lo publicado. Algunos autores, como Torres-Borrego, las atribuyen a las grandes diferencias metodológicas entre los distintos estudios y afirma que no existe ninguna evidencia de que el tipo de dieta tenga un impacto en la prevalencia del asma tras la primera infancia, por lo que sólo en este periodo crítico hasta los primeros meses de vida se podría modular el crecimiento y desarrollo de aparatos respiratorio, digestivo e inmunológico con consecuencias para el resto de la vida<sup>203</sup>.

En 2013 Sexton publica un pequeño ensayo aleatorizado (38 adultos con asma sintomático) en el que realizan intervenciones de educación en dieta mediterránea alterando con éxito el comportamiento alimentario entre los adultos con asma. Se observaron pequeñas pero consistentes mejoras en la calidad de vida y la espirometría entre el grupo de intervención, por lo que concluye que el empleo de la dieta mediterránea como pieza en el tratamiento del asma es viable y merece un estudio más amplio en el que se examinen criterios de valoración clínicos<sup>204</sup>. También de este año es una revisión y metaanálisis publicada en el *Pediatric allergy and immunology* en la que se incluyeron un total de ocho estudios epidemiológicos de la población general en niños en los que se medía la adherencia a la dieta mediterránea (medida como un score) y su asociación con la prevalencia de sibilancias (tres grupos según la frecuencia y severidad de las sibilancias), hallándose que la adherencia a la dieta mediterránea tendía a asociarse a menor prevalencia en los tres grupos clasificados<sup>87</sup>.

La última revisión y metaanálisis publicada a este respecto en la revista *Journal of asthma and allergy* en 2014 (incluye 14 estudios en niños, 12 en adultos y 6 en gestantes entre 2006 y 2013) concluye que la evidencia disponible sugiere que no hay una asociación entre ningún patrón dietético y la prevalencia del asma en adultos ni sobre ninguna dieta en gestante y sibilantes o asma en la infancia, añadiendo que es posible que la dieta mediterránea en los niños prevenga los sibilantes, pero faltan estudios controlados randomizados a este respecto<sup>205</sup>.

Aún pendiente de publicación (article in press) en *Allergologia et Immunopathologia* y en la línea del ensayo de Sexton, un grupo de trabajo de Ciudad Real (España) ha realizado un estudio prospectivo sobre 104 niños (50 niñas y 54 niños) de entre 1 y 5 años bajo un programa llamado “Learning to Eat from the Mediterranean” (“Aprendiendo a comer como los mediterráneos”). Todos los indicadores de síntomas estudiados (número e intensidad de crisis de sibilancias, infecciones e ingresos hospitalarios) mostraron una evolución positiva y estadísticamente significativa de la hiperreactividad bronquial desde las primeras semanas del programa de intervención, por lo que concluyen que la dieta mediterránea tradicional podría contribuir de manera significativa a la mejoría de pacientes diagnosticados de asma infantil<sup>206</sup>.

De todo lo anterior parece deducirse que, aunque algunos autores, como Torres-Borrego, abogan porque las medidas dietéticas de prevención, una vez se defina cuáles son las más apropiadas, debieran realizarse de manera temprana, durante la gestación y lactancia, la dieta mediterránea tal vez no se encuentra en este modelo de intervención dado que no está claro que disminuya la prevalencia de la enfermedad (como sí lo estarían otros factores de riesgo y protección). Otros trabajos que enfocan su introducción mediante programas de intervención en poblaciones que presentan sibilantes parecen ser el camino de la investigación actual.

En nuestro estudio se ha observado que la adherencia a la dieta mediterránea es un factor protector para la presencia de sibilancias en nuestra población de estudio a los 9 años.

Todo lo anterior nos podría llevar a una pequeña reflexión.

Por una parte tenemos factores de riesgo no modificables y por otra factores de riesgo modificables y también factores de protección, sobre los que podríamos ejercer acciones de prevención primaria.

En la prevención primaria en cuanto al asma infantil, como ya aparece en la introducción, hay estudios que han demostrado que la reducción de la exposición a un único agente no parece que afecte de manera significativa mientras que las intervenciones que afectan a varios alérgenos sí se han demostrado útiles, incluso a largo plazo (18 años) <sup>77,78,79</sup>. Lo cierto también es que ha habido muchos trabajos con falta de éxito, debido a lo complejo de estas enfermedades que incluyen interacciones genéticas, epigenéticas y ambientales.

La manera de poder introducir intervenciones que afecten a muchos factores (que serían más útiles) pasa por identificar los individuos objetivo, dado que su coste-efectividad no está establecido <sup>14,80</sup>. Una manera de identificarlos podría ser basándose en factores de riesgo conocidos (siendo útiles aquí incluso los factores no modificables), elaborando modelos predictivos para el riesgo de asma infantil, como el conocido API (Asthma Predictive Index) o el mAPI (modified Asthma Predictive Index) de Castro-Rodríguez <sup>66,67</sup>, que han de ir aunando todos los factores de riesgo/protección que se vayan identificando <sup>190</sup>.

Lógicamente cuantos más sean los mecanismos implicados reconocidos (que se puedan incorporar a las intervenciones) y mejores los modelos predictivos para el riesgo de asma infantil, mayor será el éxito de las intervenciones llevadas a cabo, dado que éstas irán dirigidas a un individuo concreto con un pronóstico identificado y corregible en una medida concreta.

## 7 Conclusiones

De acuerdo con los objetivos propuestos, las conclusiones de esta tesis doctoral son las que siguen:

\* La *prevalencia* de las sibilancias en los diez primeros años de vida ha ido descendiendo fase a fase en la población de Cartagena estudiada, pasando de un 38,5% en los primeros 12 meses de vida a un 13,2% en la fase III del EISL.

\* Cinco variables (cuatro factores de riesgo y un factor de protección) mostraron asociación significativa en el *análisis univariante*: tener al menos un resfriado durante los primeros tres meses de vida, hábito tabáquico presente en la madre durante el embarazo, historia familiar de asma, la presencia de eczema infantil en los doce primeros meses de vida y la dieta mediterránea (factor protector). En el *análisis multivariante* la variable “historia familiar de asma” dejó de ser estadísticamente significativa. Los factores de riesgo identificados son superponibles a los hallazgos en fase II del EISL para las sibilancias persistentes.

\* El tipo de estudio realizado evoca medidas que podrían estar encuadradas tanto dentro de la prevención primaria (intervenciones introducidas antes de la aparición de la enfermedad y diseñadas para reducir su incidencia) como de la prevención secundaria (intervenciones introducidas después de la aparición de la enfermedad para reducir su impacto). Por un lado, este conocimiento de factores que afectan a las sibilancias puede ayudar a dilucidar *modelos de intervención temprana* (evitando los factores de riesgo modificables) que podrían alterar el curso de la enfermedad. Por otro lado y basados en algunos de estos factores de riesgo conocidos (ej. historia familiar y presencia de eczema) se podrían promover *modelos predictivos* para el riesgo de asma infantil y desarrollar estrategias preventivas contra esta enfermedad dirigidas al individuo concreto.

## 8 Anexos

# Anexo 1: Encuesta de la fase I (EISL)



U.D. Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad  
Dirección General de Salud Pública

## ESTUDIO SOBRE SALUD RESPIRATORIA DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

Nombre y apellidos del niño/a \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Ciudad: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Nombre del Pediatra del niño: \_\_\_\_\_

Centro de Salud al que pertenece el niño: \_\_\_\_\_

1. Fecha de hoy	DIA	MES	AÑO		
<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"/> 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"/> 5	<input type="radio"/> 6	<input type="radio"/> 7
<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	2005	2006	2007
2. Fecha de nacimiento del niño/a	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"/> 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"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
<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	2004	2005	2006
3. Persona que rellena la encuesta (madre=1, padre=2, otra= 3, madre y padre=4) .....			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4		
4. Sexo de su hijo/a (niño=1, niña=2) .....			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2		
5. Edad de su hijo/a (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....			<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		
6. ¿Cuánto pesó su hijo/a al nacer? (menos de 1500 gramos=1, de 1500 a 1999 gramos=2, de 2000 a 2499 gramos=3, de 2500 a 3499 gramos=4, más de 3500 gramos=5, no lo recuerdo=6) .....			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6		
7. ¿Cuánto pesa su hijo/a actualmente? (en kilogramos, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....			<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		
8. ¿Cuánto midió su hijo/a al nacer? (en centímetros, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....			<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		
9. ¿Cuánto mide su hijo/a actualmente? (en centímetros, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....			<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		
10. Raza o etnia de su hijo/a (blanca=1, gitana=2, norteafricana=3, subsahariana=4, india hispanoamericana=5, asiática=6, otra=7) .....			<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		
11. ¿Nació su hijo/a en España? (sí=S, no=N) .....			<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N		
11.1. Si ha respondido "NO", ¿en qué país nació su hijo/a? (por favor escríbalo en el recuadro) País <input type="text"/>					
12. Lugar de nacimiento del padre (España=1, Europa, excepto España=2, África=3, América del Norte=4, América del Sur y Central=5, Asia=6, Australia/Oceanía=7) .....			<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		
13. Lugar de nacimiento de la madre (España=1, Europa, excepto España=2, África=3, América del Norte=4, América del Sur y Central=5, Asia=6, Australia/Oceanía=7) .....			<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		
14. ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) ...			<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N		
15. ¿Cuantos episodios de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si nunca ha tenido pitos marque "00") .....			<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		
16. ¿A qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho? (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si nunca ha tenido pitos marque "00") .....			<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		
17. Cuando su hijo/a tiene pitos en el pecho ¿Suele comenzar por un resfriado normal? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		

18. ¿Se le han desencadenado o empeorado a su hijo/a los pitos en el pecho al moverse más (gatear, correr..) o al enfadarse o reír? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) ..... ① ② ③

19. Los pitos en el pecho de su hijo/a ¿afectan a la alimentación del niño/a? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) ..... ① ② ③

20. Los pitos en el pecho de su hijo/a ¿limitan las actividades diarias de los padres del niño/a? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) ..... ① ② ③

21. Los pitos en el pecho de su hijo/a ¿han modificado la vida familiar? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) ..... ① ② ③

22. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con medicamentos inhalados para dilatarle los bronquios (broncodilatadores) en nebulizaciones o inhalaciones? Ejemplo: Ventolín, Terbasmin, Berodual, Berotec, etc. (sí=1, no=2, ns/nc=3) ..... ① ② ③

23. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con corticoides inhalados? Ejemplo: Flixotide, Becloasma, Pulmicort, Flunol, Inhalacor, Budesonida, Becotide, Pulmictan, Ribujet, etc. (sí=1, no=2, ns/nc=3) .. ① ② ③

24. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con otros medicamentos como antileucotrienos (Singulair) o ketotifeno (Zasten, Ketasma)? (sí, tomó antileucotrienos=1, sí, tomó ketotifeno=2, sí, tomó ambos medicamentos=3, no=4, no sabe=5) .. ① ② ③ ④ ⑤

25. En los primeros 12 meses de vida ¿cuántas veces se ha despertado usted por la noche debido a la tos con ahogos o silbidos/pitos en el pecho de su hijo/a? (nunca=1, raras veces (menos de 1 vez al mes)=2, algunas veces (algunas semanas en algunos meses)=3, frecuentemente (dos o más noches por semana, casi todos los meses)=4) ..... ① ② ③ ④

26. En los primeros 12 meses de vida, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho tan importantes como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencias? (sí=S, no=N) ..... S N

27. En los primeros 12 meses de vida, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho tan importantes que usted notara que su hijo/a tenía mucha dificultad para respirar y se ahogaba? (sí=S, no=N) ..... S N

28. ¿Ha estado su hijo/a hospitalizado por pitos, silbidos o ahogos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida? (no=0, 1 vez=1, 2 veces=2, 3 veces=3, 4 veces=4, 5 veces=5, 6 veces=6, 7 veces=7, 8 veces=8, 9 o más veces=9) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

29. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que su hijo/a tiene asma? (sí=S, no=N) ..... S N

30. ¿Ha tenido su hijo/a neumonía o bronconeumonía en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) ..... S N

31. ¿Ha estado su hijo/a hospitalizado por neumonía o bronconeumonía en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) ..... S N

32. ¿Ha tenido su hijo/a, en sus primeros 12 meses de vida, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de la boca y la nariz y excepto en el área del pañal? (sí=S, no=N) ..... S N

33. ¿Fuma la madre (o tutora) del niño/a actualmente? (sí=S, no=N) ..... S N

33.1. ¿Cuántos cigarrillos al día fuma la madre (o tutora) del niño/a? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no fuma marque "00") ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ 00 cig

34. ¿Fuma el padre (o tutor) del niño/a actualmente? (sí=S, no=N) ..... S N

34.1. ¿Cuántos cigarrillos al día fuma el padre (o tutor) del niño/a? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no fuma marque "00") ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ 00 cig

35. ¿Fumó la madre del niño durante el embarazo del niño/a? (sí=S, no=N) ..... S N

35.1. Si responde "SÍ" marque en qué trimestre, puede marcar varias respuestas (1º trimestre=1, 2º trimestre=2, 3º trimestre=3) ..... ① ② ③

36. ¿Cuántos de los que viven en la casa fuman cigarrillos, incluyendo a los padres? ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

37. ¿Tiene asma el padre del niño/a? (sí=S, no=N) ..... S N

38. ¿Tiene asma la madre del niño/a? (sí=S, no=N) ..... S N

39. ¿Tiene asma algún hermano/a del niño/a? (sí=S, no=N) ..... S N

40. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) el padre del niño/a? (sí=S, no=N) ..... S N

41. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) la madre del niño/a? (sí=S, no=N) ..... S N

42. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) algún hermano/a del niño/a? (sí=S, no=N) ..... S N

43. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) el padre del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N) ..... S N

44. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) la madre del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N) ..... S N

45. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) algún hermano/a del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N) ..... S N

46. ¿Se le han realizado al padre del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1; sí, y mostró alergia=2; sí, pero no mostró alergia=3) ..... ① ② ③

47. ¿Se le han realizado a la madre del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1; sí, y mostró alergia=2; sí, pero no mostró alergia=3) ..... ① ② ③

48. ¿Se le han realizado a algún hermano/a del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1; sí, y mostró alergia=2; sí, pero no mostró alergia=3) ..... ① ② ③

49. ¿Ha ido su hijo/a a la guardería en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) ..... ⑤ N

50. ¿A qué edad comenzó su hijo/a a ir a la guardería? (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no ha ido todavía a una guardería marque "00") ..... -- m ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩

51. ¿Con qué frecuencia ha ingerido su hijo/a cualquiera de los siguientes productos (NO elaborados en casa) durante sus primeros 12 meses de vida?: yogur, flan, natillas, petit suisse, patatas fritas envasadas, mermeladas, chocolate, refrescos, zumos de sobre, en brick o botella, néctar, etc.. (nunca=1, una vez al mes=2, una vez por semana=3, todos los días de la semana=4) ..... ① ② ③ ④

52. En la casa que vive el niño/a, ¿qué tipo de combustible se usa, predominantemente, para la calefacción?(electricidad=1, gas central=2, estufa de gas=3, queroseno=4, carbón=5, madera=6, otra=7) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦

53. En la casa que vive el niño/a, ¿qué tipo de combustible se usa, predominantemente, para cocinar? (electricidad=1, gas=2, queroseno=3, carbón=4, madera=5, otra=6) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥

54. ¿Tiene aire acondicionado en la casa que vive el niño/a? (sí=S, no=N) ..... ⑤ N

55. De las siguientes mascotas, marque las que tenía en su casa cuando nació su hijo/a (no tenía mascotas=1, perro=2, gato=3, aves=4, conejo/hamster=5, otra=6) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥

56. De las siguientes mascotas, marque las que tiene actualmente en la casa que vive el niño/a (no tengo mascotas=1, perro=2, gato=3, aves=4, conejo/hamster=5, otra=6) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥

57. La casa en la que vive el niño/a, ¿está enmoquetada? (sí=S, no=N) ..... ⑤ N

58. La casa en la que vive el niño/a, ¿tiene baño completo (lavabo, inodoro, ducha/bañera) en el interior? (sí=S, no=N) ..... ⑤ N

59. La cocina de la casa en la que vive el niño/a (el lugar dónde se prepara la comida) ¿está dentro de la casa? (sí=S, no=N) ..... ⑤ N

60. ¿Tiene teléfono (fijo o móvil) en la casa en la que vive el niño/a? (sí=S, no=N) ..... ⑤ N

61. Marque, por favor, el nivel de educación alcanzado por la madre del niño/a (educación básica, primaria o ninguna (8 años o menos)=1, educación media o secundaria incompleta (9-11 años)=2, educación media o secundaria completa y superior (12 y más años)=3, educación universitaria=4) ..... ① ② ③ ④

62. ¿Cuántos meses alimentó a su hijo/a exclusivamente con leche materna (sin leches adaptadas, cereales, zumos de frutas u otros alimentos como papillas, etc.. ? (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no le dió leche materna marque "00") ..... -- m ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩

63. ¿Cuántos resfriados (estornudos, tos, moquillo nasal como agua, con o sin fiebre) ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no ha tenido resfriados marque "00") ..... -- r ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩

64. ¿Cuántos meses tenía su hijo/a cuando se resfrió por primera vez? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no se ha resfriado nunca marque "00") ..... -- m ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩

65. ¿Considera usted que su hijo/a vive en una zona con contaminación atmosférica? (humos de fábricas, tráfico intenso de vehículos, etc..) (sí=S, no=N) ..... ⑤ N

65.1. Si ha respondido "SI", marque lo que considere oportuno (mucho=1, moderado=2, poco=3) ..... ① ② ③

66. ¿Hay moho (hongos) o manchas de humedad en la casa que vive el niño/a? (sí=S, no=N) ..... ⑤ N

67. ¿Tiene su hijo/a las vacunas correspondientes a su edad completas? (sí=S, no=N) ..... ⑤ N

68. Número de hermanos/as que tiene su hijo/a (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no tiene hermanos marque "00") ..... -- h ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩

69. ¿Cuántas personas, adultos y niños, viven en total en la casa en la que vive el niño/a actualmente ? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) ..... -- p ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩

70. Ocupación del padre (directivos, administradores, licenciados=1, otros directivos téc. medios, diplomados=2, cuadros intermedios, administrativos=3, trabajadores manuales cualificados=4, trabajadores manuales semicualificados=5, trabajadores no cualificados=6, otros casos, mal especificados=7, actualmente no trabaja=8) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧

71. Ocupación de la madre (directivos, administradores, licenciados=1, otros directivos téc. medios, diplomados=2, cuadros intermedios, administrativos=3, trabajadores manuales cualificados=4, trabajadores manuales semicualificados=5, trabajadores no cualificados=6, otros casos, mal especificados=7, actualmente no trabaja=8) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧

72. Edad de la madre del niño (en años, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) ..... -- a ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩

73. ¿Qué se utiliza, predominantemente, en la cocina de la casa en la que vive el niño/a para freír? (aceite de oliva=1, mantequilla=2, margarina=3, otro tipo de aceite=4) ① ② ③ ④

74. Durante el embarazo de su hijo/a, ¿con qué frecuencia comió o bebió lo siguiente? (nunca u ocasionalmente=1, una o dos veces por semana=2, tres o más veces por semana=3, no lo comió por intolerancia o alergia=4, no sabe=5)

	Nunca Ocasión.	1-2 veces sem.	3 o más sem.	Alergia	NS
74.1. Carne (ternera, pollo, cordero, conejo, cerdo, ...)	①	②	③	④	⑤
74.2. Hamburguesas cocinadas en casa	①	②	③	④	⑤
74.3. Comida rápida:					
74.3.1. Pizzas precocinadas, platos precocinados	①	②	③	④	⑤
74.3.2. Hamburguesas en burgers, perritos, etc..	①	②	③	④	⑤
74.3.3. Frituras: croquetas, palitos merluza, etc..	①	②	③	④	⑤
74.4. Pescado blanco	①	②	③	④	⑤
74.5. Pescado azul	①	②	③	④	⑤
74.6. Fruta fresca/zumo natural	①	②	③	④	⑤
74.7. Verdura fresca	①	②	③	④	⑤
74.8. Ensaladas	①	②	③	④	⑤
74.9. Verdura cocinada	①	②	③	④	⑤
74.10. Legumbres	①	②	③	④	⑤
74.11. Cereales, incluido pan	①	②	③	④	⑤
74.12. Pasta	①	②	③	④	⑤
74.13. Arroz	①	②	③	④	⑤
74.14. Mantequilla	①	②	③	④	⑤
74.15. Margarina	①	②	③	④	⑤
74.16. Frutos secos, o mantequilla de cacahuete/avellana	①	②	③	④	⑤
74.17. Patatas cocinadas en casa (incluidas patatas fritas)	①	②	③	④	⑤
74.18. Patatas fritas de bolsa y snacks (gusanitos, fritos, etc...)	①	②	③	④	⑤
74.19. Leche	①	②	③	④	⑤
74.20. Yogur	①	②	③	④	⑤
74.21. Huevos	①	②	③	④	⑤
74.22. Bollería industrial, galletas	①	②	③	④	⑤
74.23. Bebidas con alcohol	①	②	③	④	⑤
74.24. Bebidas gaseosas	①	②	③	④	⑤

75. ¿Durante cuánto tiempo en total tomó la madre del niño/a anticonceptivos orales antes de quedarse embarazada del niño/a al que se refiere este cuestionario? (nunca=0, menos de 1 año=1, de 1 a 3 años=2, de 4 a 6 años=3, más de 6 años=4) ① ② ③ ④

76. Durante el embarazo del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿con qué frecuencia tomó la madre del niño paracetamol (termalgin, gelocatil, etc..)? (nunca o menos de 1 vez al mes=1, de 1 a 4 veces al mes=2, más de 1 vez a la semana=3) ① ② ③

76.1. Si tomó alguna vez paracetamol durante el embarazo ¿porqué causa lo hizo? (cefalea/migraña=1, fiebre=2, dolor muscular=3, otra causa=4) ① ② ③ ④

77. Durante el embarazo y parto del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿tuvo alguna de las siguientes complicaciones? Por favor, responda "SI" o "NO" en cada caso (sí=S, no=N)

77.1. Hipertensión	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	77.8. Sufrimiento fetal, hipoxia..	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
77.2. Amenaza de aborto	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	77.9. Prematuridad	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
77.3. Infecciones	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	77.10. Vueltas de cordón	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
77.4. Diabetes gestacional	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	77.11. Trauma obstétrico en el niño	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
77.5. Mala presentación	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	77.12. Forceps, ventosa	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
77.6. Rotura prematura de aguas.	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	77.13. Cesárea	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
77.7. Problemas de la placenta	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N		

## Anexo 2: Instrucciones y consentimiento



U.D. Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad  
Dirección General de Salud Pública

Cartagena, Octubre 2005

### INSTRUCCIONES PARA RELLENAR EL CUESTIONARIO

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

1. Sexo (niño=1, niña=2) .....

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

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

●   ●   ⊗   ⊗  
Bien   Mal   Mal   Mal

Si se equivoca, tache la marca errónea con una cruz y marque la respuesta correcta, como se indica a continuación.

✗   ●  
Rectificación

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

En el siguiente ejemplo se indica la talla de un niño. Si el niño mide 75 centímetros, debe rellenarse el cuestionario de la siguiente manera:

1. ¿Cuánto mide su hijo/a actualmente?  
(en centímetros)

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

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

Estimados padres:

Se está llevando a cabo en distintas ciudades españolas un Estudio sobre Salud Respiratoria en Lactantes, el cuál está siendo coordinado por el Área de Pediatría de la Universidad de Murcia, y en el que colaboran varios países latinoamericanos y europeos.

El objeto de la presente es pedirles la participación de su hijo/a en el mencionado estudio, y para ello sólo han de rellenar el cuestionario adjunto. Es importante que sepan que cuanto mayor sea la participación, mejores serán las conclusiones y más ayudarán al establecimiento de futuras medidas de salud. Todas las preguntas que se hacen se refieren al niño que ha llevado a vacunar al Centro. Probablemente su hijo tiene ahora alrededor de 15 meses, sin embargo, como verá, las preguntas del cuestionario que se refiere a su hijo hacen alusión a lo que ocurrió durante los primeros 12 meses de su vida. Procure no confundir lo que ocurrió entre el nacimiento y el mes 12 y lo que pudo pasar desde que cumplió un año hasta hoy.

Esta encuesta es confidencial y será utilizada exclusivamente con fines sanitarios. El hecho de pedirle el nombre, dirección y teléfono es para poder preguntarle alguna duda que nos pueda surgir. Si prefiere no rellenar estos datos, no lo haga aunque conteste el resto del cuestionario. En cualquier caso necesitamos su consentimiento por escrito. Lo tiene en la parte de atrás de esta carta. Por favor, rellénelo y no olvide firmarlo al pie.

Encontrará preguntas que a usted le resultarán evidentes en nuestro ámbito, pero recuerde que este cuestionario se pasa en otros países como Brasil, Ecuador, Perú, Chile, etc...

Antes de comenzar a contestar las preguntas, lea atentamente las instrucciones para rellenar el cuestionario que figuran en el margen izquierdo de esta carta. Si no entiende alguna pregunta no se preocupe, es preferible que no trate de aclararla y la deje en blanco.

Agradeciéndole de antemano su colaboración, reciba un cordial saludo.

Fdo. Luis García-Marcos Álvarez  
Prof. Titular de Pediatría  
Universidad de Murcia

## Consentimiento informado

D/Dña. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_ años de edad y con DNI nº \_\_\_\_\_ manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer el hecho de rellenar el cuestionario adjunto para cubrir los objetivos del "Estudio sobre Salud Respiratoria durante el Primer Año de Vida" con el fin de conocer mejor este frecuente problema de salud y poder poner en marcha políticas de prevención y formación sanitaria.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica Reguladora de esta materia y no serán usados sin mi consentimiento previo.

Tomando todo ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que los datos de este cuestionario sean utilizados para cubrir los objetivos del estudio.

Cartagena, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_

Fdo. D/Dña. \_\_\_\_\_

# Anexo 3: Encuesta de la fase II



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad  
Dirección General de Salud Pública



U.D. Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia

Encuesta (1ª=1, 2ª=2, 3ª=3) .... ① ② ③

## ESTUDIO SOBRE SALUD RESPIRATORIA

Nombre y apellidos del niño/a \_\_\_\_\_

Centro de Salud al que pertenece el niño/a \_\_\_\_\_

Teléfonos de contacto \_\_\_\_\_

1. Fecha de la llamada	DIA	MES	AÑO		
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	8	9	0
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2008	2009	2010

2. Fecha de nacimiento del niño/a	DIA	MES	AÑO		
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	4	5	6
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2004	2005	2006

3. Persona que responde la encuesta (madre=1, padre=2, padre y madre=3, otra=4) .....	1 2 3 4
4. Sexo (niño=1, niña=2) .....	1 2
5. Edad (en meses) ..... <input type="text"/> m	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
6. ¿Cuánto pesa su hijo/a? (en kilogramos) ..... <input type="text"/> kg	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
7. ¿Cuánto mide su hijo/a? (en centímetros) ..... <input type="text"/> cm	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
8. ¿A qué edad comenzó su hijo/a a ir a la guardería/colegio? (en meses, si no ha ido todavía a una guardería/colegio marque "00") .....	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
9. ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? (si=S, no=N) .....	S N
10. En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿limitaron las actividades diarias de los padres del niño/a?(sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....	1 2 3
11. En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿han modificado la vida familiar? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....	1 2 3
12. ¿A qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho? (en meses, si nunca ha tenido pitos marque "00") .....	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
13. ¿A qué edad tuvo su hijo/a el último episodio de silbidos o pitos en el pecho? (en meses, si nunca ha tenido pitos marque "00") .....	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
14. ¿Ha tenido su hijo/a en el último año síntomas en la nariz y en los ojos como estornudos, moco, congestión nasal, picor, lagrimeo o enrojecimiento? (si=S, no=N) .....	S N
15. ¿A qué edad comenzaron estas molestias? (en meses, si nunca ha tenido estas molestias marque "00") .....	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
16. ¿Ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz y excepto en el área del pañal? (si=S, no=N) .....	S N

17. ¿Fuma la madre del niño/a actualmente? (si=S, no=N) .....  S  N
18. ¿Fuma el padre del niño/a actualmente? (si=S, no=N) .....  S  N
19. ¿Ha cambiado de domicilio en los últimos 2 años? (si=S, no=N) .....  S  N
20. ¿Tiene la casa del niño manchas de humedad y/o moho en la pared o en el techo? (si=S, no=N) .....  S  N

21. Durante los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia ha comido o bebido su hijo/a lo siguiente?  
(nunca u ocasionalmente=1, una o dos veces por semana=2, tres o más veces por semana=3, no lo come por intolerancia o alergia=4, no sabe=5)

	Nunca Ocasión.	1-2 veces sem.	3 o más sem.	Alergia	NS	
21.1. Carne (ternera, pollo, cordero, conejo, cerdo, ...)	1	2	3	4	5	
21.2. Hamburguesas cocinadas en casa	1	2	3	4	5	
21.3. Comida rápida: 21.3.1. Pizzas precocinadas, platos precocinados	1	2	3	4	5	
21.3.2. Hamburguesas en burgers, perritos, etc.....	1	2	3	4	5	
21.3.3. Frituras: croquetas, palitos merluza, etc.....	1	2	3	4	5	
21.4. Pescado blanco	1	2	3	4	5	
21.5. Pescado azul	1	2	3	4	5	
21.6. Fruta fresca/zumo natural	1	2	3	4	5	
21.7. Verdura fresca	1	2	3	4	5	
21.8. Ensaladas	1	2	3	4	5	
21.9. Verdura cocinada	1	2	3	4	5	
21.10. Legumbres	1	2	3	4	5	
21.11. Cereales, incluido pan	1	2	3	4	5	
21.12. Pasta	1	2	3	4	5	
21.13. Arroz	1	2	3	4	5	
21.14. Mantequilla	1	2	3	4	5	
21.15. Margarina	1	2	3	4	5	
21.16. Frutos secos	1	2	3	4	5	
21.17. Patatas cocinadas en casa (incluidas patatas fritas)	1	2	3	4	5	
21.18. Patatas fritas de bolsa y snacks (gusanitos, fritos, etc...)	1	2	3	4	5	
21.19. Leche	1	2	3	4	5	
21.20. Yogur	1	2	3	4	5	
21.21. Huevos	1	2	3	4	5	
21.22. Bollería industrial	1	2	3	4	5	
21.23. Golosinas	1	2	3	4	5	
21.24. Bebidas gaseosas	1	2	3	4	5	
22. ¿Qué utiliza habitualmente en la cocina para freír? (aceite de oliva=1, mantequilla/margarina=2, otro tipo de aceite=3) .....				1	2	3

23. En una semana normal de la vida de su hijo/a, ¿cuántas horas por semana hace su hijo/a un ejercicio lo suficientemente vigoroso como para que su respiración se acelere o jadee? .....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9
24. Durante una semana normal, ¿cuántas horas al día (24 horas) dedica su hijo/a a: ver televisión y/o jugar con videoconsolas y/o game-boy y/o ordenador, etc.,?.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9

25. ¿Le importaría a usted acudir a su Centro de Salud, previa cita telefónica (le llevaría una media hora), para que hicieramos a su hijo a una exploración física rutinaria y, si usted quiere, pruebas de función pulmonar y, si usted quiere también, analítica de sangre en el caso de que se considere necesario para este estudio? Se pueden hacer todas o alguna de estas exploraciones, dependiendo de lo que usted autorice (Si=S, No=N) .....  S  N

**IMPORTANTE SI HA RESPONDIDO SI: PEDIR QUE POR FAVOR SE PESEN Y TALLEN LOS PADRES DEL NIÑO (A SER POSIBLE EN UNA FARMACIA) Y EL DÍA DE LA CITA LO TRAIGAN ANOTADO**

# Anexo 4: Encuesta de la fase III



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad  
Dirección General de Salud Pública



U.D. Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia

Encuesta (1ª=1, 2ª=2, 3ª=3, 4ª=4) ... ① ② ③ ④

## ESTUDIO SOBRE SALUD RESPIRATORIA

Nombre y apellidos del niño/a \_\_\_\_\_

Centro de Salud al que pertenece el niño/a \_\_\_\_\_

Teléfonos de contacto \_\_\_\_\_

1. Fecha de la llamada	DIA	MES	AÑO		
__/__/__	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0	5	0
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2014	2015	2016

2. Fecha de nacimiento del niño/a	DIA	MES	AÑO		
__/__/__	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0	5	0
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2004	2005	2006

3. Persona que responde la encuesta (madre=1, padre=2, padre y madre=3, otra=4) .....	① ② ③ ④
4. Sexo (niño=1, niña=2) .....	① ②
5. Edad (en años) ..... <input type="text"/> a	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
6. ¿Cuánto pesa su hijo/a? (en kilogramos) ..... <input type="text"/> kg	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
7. ¿Cuánto mide su hijo/a? (en centímetros) ..... <input type="text"/> cm	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

8. ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? (sí=S, no=N) .....	③ ④
8.1. ¿Cuántos episodios de silbidos o pitos ha tenido en el último año? (si nunca ha tenido pitos marque "00") ..... <input type="text"/> e	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
9. En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿limitaron las actividades diarias de los padres del niño/a? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....	① ② ③
10. En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿han modificado la vida familiar? (sí, un poco=1, sí, mucho=2, no=3, nunca ha tenido pitos=4) .....	① ② ③ ④
11. ¿A qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho? (en meses, si nunca ha tenido pitos marque "00") ..... <input type="text"/> m	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
12. Si tuvo pitos y ya no tiene ¿a qué edad dejó de tener su hijo/a silbidos o pitos en el pecho? (en meses, si nunca ha tenido pitos marque "00") ..... <input type="text"/> m	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
13. Durante este último año, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho de su hijo/a tan importantes como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencias? (sí=S, no=N) .....	③ ④
14. ¿Cuántas veces ha estado su hijo/a hospitalizado por neumonía o bronconeumonía a lo largo de su vida?.....	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

15. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con medicamentos inhalados para dilatarle los bronquios (broncodilatadores) en nebulizaciones o inhalaciones? Ejemplo: Ventolin, Terbasmin, Berodual, Berotec, etc. (si=1, no=2, ns/nc=3) ..... ① ② ③

16. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con corticoides inhalados? Ejemplo: Flixotide, Becloasma, Pulmicort, Inhalacor, Budesonida, Becotide, Pulmictan, Ribujet, etc. (si, sólo en crisis=1, sí, a diario=2, no=3, ns/nc=4) ..... ① ② ③ ④

17. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con corticoides orales? Ejemplo: Prednisona, Estilisona. (si, sólo en crisis=1, sí, a diario=2, no=3, ns/nc=4) ..... ① ② ③ ④

18. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con otros medicamentos como montelukast (Singulair) o ketotifeno (Zasten, Ketasma)? (si, tomó antileucotrienos=1, sí, tomó ketotifeno=2, sí, tomó ambos medicamentos=3, no=4, no sabe=5) ..... ① ② ③ ④ ⑤

19. ¿Ha tenido su hijo/a en el último año síntomas en la nariz (estornudos, moco, picor, congestión nasal) o en los ojos (picor, lagrimeo, enrojecimiento), sin estar resfriado o con gripe? (si=S, no=N) ..... ③ ④

20. ¿A qué edad comenzaron estas molestias? (en meses, si nunca ha tenido estas molestias marque "00") .....  m ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩

21. ¿Ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz? (si=S, no=N) ..... ③ ④

22. En una semana normal de la vida de su hijo/a, ¿cuántas horas por semana hace su hijo/a un ejercicio lo suficientemente vigoroso como para que su respiración se acelere o jadee? .....  h ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

23. Durante una semana normal, ¿cuántas horas al día (24 horas) dedica su hijo/a a: ver televisión y/o jugar con videoconsolas y/o game-boy y/o ordenador, etc.,? .....  h ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

24. ¿Ha tenido su hijo/a contacto con animales de granja en los últimos 12 meses? (no=1, caballos=2, vacas=3, cerdos=4, cabras=5, ovejas=6, conejos=7, aves=8) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧

24.1. ¿Cuántas veces ha estado el niño/a realmente cerca de estos animales: en las cuadras, alrededores, etc...? (Marcar nº de veces al año en los círculos de la derecha y escribalo también en el recuadro. Si no tiene contacto, por favor, marque "00") .....  v ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

25. ¿Tiene la casa del niño manchas de humedad y/o moho en la pared o en el techo? (en la habitación del niño=1, en la habitación del niño y otras zonas de la casa=2, sólo en otras zonas de la casa=3, no tiene humedad=4) ..... ① ② ③ ④

26. ¿Fuma la madre del niño/a actualmente? (si=S, no=N) ..... ③ ④

27. ¿Fuma el padre del niño/a actualmente? (si=S, no=N) ..... ③ ④

28. ¿Le han diagnosticado al padre del niño/a?: (si=S, no=N)

28.1. Asma ..... ③ ④

28.2. Alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) ..... ③ ④

28.3. Alergia en la piel (dermatitis alérgica), excluyendo dermatitis alérgica de contacto ..... ③ ④

29. ¿Le han diagnosticado a la madre del niño/a?: (si=S, no=N)

29.1. Asma ..... ③ ④

29.2. Alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) ..... ③ ④

29.3. Alergia en la piel (dermatitis alérgica), excluyendo dermatitis alérgica de contacto ..... ③ ④

30. ¿Le han diagnosticado a algún hermano/a del niño/a?: (si=S, no=N)

30.1. Asma ..... ③ ④

30.2. Alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) ..... ③ ④

30.3. Alergia en la piel (dermatitis alérgica), excluyendo dermatitis alérgica de contacto ..... ③ ④

31. ¿Se le han realizado al padre del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1, sí, y mostró alergia=2, sí, pero no mostró alergia=3) ..... ① ② ③

32. ¿Se le han realizado a la madre del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1, sí, y mostró alergia=2, sí, pero no mostró alergia=3) ..... ① ② ③

33. ¿Se le han realizado a algún hermano/a del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1, sí, y mostró alergia=2, sí, pero no mostró alergia=3) ..... ① ② ③

**¡MUCHÍSIMAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN!**

## 9 Bibliografía

1. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global AsthmaNetwork; 2014.
2. Wright AL, Taussig LM. Lessons from long-term cohort studies. Childhood asthma. *Eur Respir J Suppl.* 1998;27:17s - 22s.
3. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ.* 1997;314(7097):1795-1799.
4. Wright AL. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;22(1):33-44.
5. Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(2):149-156.
6. Bueso A, Figueroa M, Cousin L, Hoyos W, Martínez-Torres AE, Mallol J et al. Poverty-associated risk factors for wheezing in the first year of life in Honduras and El Salvador. *Allergol Immunopathol (Madr).* 38(4):203-212.
7. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, EISL group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(5):878-888.
8. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand PL, EISL group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax.* 2010;65(11):1004-1009.
9. Ramírez M. Estudio de las sibilancias en la infancia en Cartagena desde la perspectiva del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes. [Tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2013.
10. European Environment and Health Information System. Prevalence of Asthma and Allergies in Children Fact sheet No 3.1. Copenhagen: World Health Organization Europe; 2007.

11. Potter PC. Current guidelines for the management of asthma in young children. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2010;2(1):1.
12. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Guía de Práctica Clínica de Asma Infantil. Gerencia Área Sanitaria IV; 2013.
13. 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):976-997.
14. British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2014.
15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2015. GINA report; 2015.
16. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(10):1254-1262.
17. Martínez RC, Guevara M, Robinson R, Loida CM. Respuestas inmunes innata y adaptativa. *Medisan.* 2000;4(2):64-74.
18. Álvarez FJ. Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo 2010. Disponible en: URL: <http://www.neumosur.net/files/EB04-32%20fenotipos%20asma.pdf>; (3).
19. Zhang J, Paré PD, Sandford AJ. Recent advances in asthma genetics. *Respir Res.* 2008;9(1):4.
20. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995;332(3):133-138.
21. 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):661-675.

22. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):604-610.
23. Castillo JA, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García S, Garde J et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(3):253-73.
24. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
25. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008;63(11):974-980.
26. Weinmayr G, Keller F, Kleiner A, du Prel JB, Garcia-Marcos L, Batllés-Garrido J et al. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the ISAAC phase II Spain study. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(2):223-232.
27. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804-813.
28. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107-1119.
29. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(8):712-719.
30. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-725.
31. Just J, Saint Pierre P, Amat F, Gouvis-Echraghi R, Lambert-Guillemot N, Guiddir T et al. What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies? *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(4):300-305.

32. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW et al. Phenotypes & Endotypes Of Rhinitis And Their Impact On Management: A PRACTALL Report. *Allergy*. 2015;70:474-494.
33. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52(11):946-952.
34. Lodge CJ, Zaloumis S, Lowe AJ, Gurrin LC, Matheson MC, Axelrad C et al. Early-life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort. *J Pediatr*. 2014;164(2):289-294.e2.
35. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, Van Aalderen WMC, Brus F, Draaisma JThM et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1518-1523.
36. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):70-76.
37. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(2):175-180.
38. Nishimuta T, Kondo N, Hamasaki Y, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for childhood asthma. *Allergol Int*. 2011;60(2):147-169.
39. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Tura M et al. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):798-803.
40. García S, Pérez S. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. *Pediatr Integr* 2012; XVI(2) 117-130. 2012;(2):117-130.

41. Cano-Garcinuño A, Carvajal-Urueña I, Díaz-Vázquez CA, Domínguez-Aurrecoechea B, García-Merino A, Mola-Caballero de Rodas P et al. Clinical correlates and determinants of airway inflammation in pediatric asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):303-310.
42. Payne DNR, Qiu Y, Zhu J, Peachey L, Scallan M, Bush A et al. Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax*. 2004;59(10):862-869.
43. Cobos N. Asma: del síntoma al remodelamiento. *An Pediatr*. 2003;58(Supl 1):89-96.
44. Warner SM, Knight DA. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):44-48.
45. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española 2012. Disponible en: URL: <http://www.rae.es/recursos/diccionarios/drae>.
46. Hernando V, García-Marcos L. Protocolos de Patología respiratoria. Aspectos epidemiológicos del asma en la edad pediátrica. *Bol Pediatr*. 2007;47(2):55-61.
47. Margolis PA, Greenberg RA, Keyes LL, LaVange LM, Chapman RS, Denny FW et al. Lower respiratory illness in infants and low socioeconomic status. *Am J Public Health*. 1992;82(8):1119-1126.
48. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(94):1-8.
49. [ecrhs.org](http://ecrhs.org) [Internet]. European Community Respiratory Health Survey. Disponible en: URL: <http://www.ecrhs.org/>
50. [isaac.auckland](http://isaac.auckland.ac.nz/) [Internet] Auckland: The University of Auckland; 1991. Disponible en: URL: <http://isaac.auckland.ac.nz/>
51. [isaac.auckland/phaseone](http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phaseone/phaseone.html) [Internet] Auckland: The University of Auckland; 1991. Disponible en: URL: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phaseone/phaseone.html>.

52. isaac.auckland/phasetwo [Internet]Auckland: The University of Auckland; 1991. Disponible en: URL:  
<http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasetwo/phasetwo.html>.
53. isaac.auckland/phasethree [Internet]Auckland: The University of Auckland; 1991. Disponible en: URL:  
<http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethree.html>.
54. Mallol J, Crane J, Mutius E Von, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol et Immunopathol.* 2013;41(2):73-85.
55. Carvajal-Urueña 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):659-666.
56. Mallol J, García-Marcos L. Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL): Bases y diseño del estudio 2006. Disponible en: URL:  
[www.respirar.org](http://www.respirar.org).
57. [respirar.org/observatorioEISL](http://www.respirar.org/observatorioEISL) [Internet] Observatorio del estudio internacional de sibilancias en lactantes. Disponible en: URL:  
<http://www.respirar.org/respirar/epidemiologia/observatorio-del-estudio-internacional-de-sibilancias-en-lactantes-eisl>.
58. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8(3):483-491.
59. Mallol J, García-Marcos L, Aguirre V, Martínez-Torres A, Pérez-Fernández V, Gallardo A et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(1):44-50.
60. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32(4):1096-1110.

61. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(5):407-420.
62. Díaz CA. Historia Natural del Asma 2005. Disponible en: URL: [www.respirar.org](http://www.respirar.org).
63. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007. US Department of Health and Human Services; 2007. doi:10.1016/j.jaci.2007.09.029.
64. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):189-194.
65. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ.* 2003;326(7386):422-423.
66. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1403-1406.
67. Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(3):157-161.
68. Weinberg E. The allergic march. *Contin Med Educ.* 2010;28(2):64-68.
69. Chang TS, Lemanske RF, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD et al. Evaluation of the Modified Asthma Predictive Index in High-Risk Preschool Children. *J Allergy Clin Immunol Pr.* 2013;1(2):1-12.
70. NEUMOSUR, SAMFyC y SEMERGEN-Andalucía. Documento de Consenso Sobre Asma Bronquial En Andalucía. Boehringer-Ingelheim; 2009.
71. SEPAR, SEAIC, SEORL, semFYC, SEMERGEN, SEMG, GRAP, SEICAP y SENP. GEMA 2009. Guía Española Para El Manejo Del Asma. Madrid: Luzán; 2009.
72. Huerta J, Jiménez C, del Olmo H, Maza M. Remodelación de la vía aérea en asma. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas.* 2009;18(2):60-78.

73. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(6 Pt 1):763-769.
74. Wegienka G, Zoratti E, Johnson CC. The Role of the Early-Life Environment in the Development of Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):1-17.
75. Lødrup KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B et al. Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. *PLoS One.* 2012;7(8). doi:10.1371/journal.pone.0043214.
76. Dick S, Friend a., Dynes K, AlKandari F, Doust E, Cowie H et al. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ Open.* 2014;4(11):e006554-e006554.
77. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax.* 2003;58(6):489-493.
78. Ramsey CD, Chan E, Choonledass R, DyBuncio A, Rousseau R, Becker A et al. The Canadian Asthma Primary Prevention Study (CAPPS): Outcomes At 15 Years Of Age. En: *American Thoracic Society International Conference Meetings Abstracts; 2013 mayo 20; Pensilvania, Estados Unidos.*
79. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax.* 2012;67(12):1046-1051.
80. Maas T, Dompeling E, Muris JWM, Wesseling G, Knottnerus JA, van Schayck OCP. Prevention of asthma in genetically susceptible children: a multifaceted intervention trial focussed on feasibility in general practice. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(8):794-802.
81. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become

- overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1344-1349.
82. Castro-Rodríguez JA. Relationship Between Obesity and Asthma. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(3):171-175.
  83. Lee EJ, In KH, Ha ES, Lee KJ, Hur GY, Kang EH et al. Asthma-like symptoms are increased in the metabolic syndrome. *J Asthma*. 2009;46(4):339-342.
  84. Álvarez N, Guillén F, Aguinaga-Ontoso I, Hermoso-de-Mendoza-Cantón J, Marín B, Serrano-Monzó I et al. Estudio de prevalencia y asociación entre síntomas de asma y obesidad en la población pediátrica de Pamplona. *Nutr Hosp*. 2014;30(3):519-525.
  85. Álvarez N. Obesidad como factor de comorbilidad del asma en la infancia y adolescencia en el área metropolitana de Pamplona. [Tesis doctoral]. Pamplona: Universidad de Navarra; 2015.
  86. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):724-733.
  87. 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):330-338.
  88. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):482-489.
  89. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ*. 1999;319(7213):815-819.
  90. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53(3):204-212.

91. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Eng B et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;130(Supplement):S9-S9.
92. García-Marcos L, Guillén JJ, Dinwiddie R, Guillén A, Barbero P. The relative importance of socio-economic status, parental smoking and air pollution (SO<sub>2</sub>) on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10(2):96-100.
93. Sonnenschein-van der Voort AMM, de Kluizenaar Y, Jaddoe VWV, Gabriele C, Raat H, Moll HA et al. Air pollution, fetal and infant tobacco smoke exposure, and wheezing in preschool children: a population-based prospective birth cohort. *Environ Health*. 2012;11(1):91.
94. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL et al for the Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1791-1799.
95. Garcia-Marcos L, Miner I, Batlles J, Lopez-Silvarrey A, Garcia-Hernandez G, Guillen F et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax*. 2007;62(6):503-508.
96. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutrition*. 2004;80(4):1012-1018.
97. Prueba  $\chi^2$  de Pearson. Wikipedia, La enciclopedia libre 2015. Disponible en: URL: [https://es.wikipedia.org/wiki/Prueba\\_%CF%87%C2%B2\\_de\\_Pearson](https://es.wikipedia.org/wiki/Prueba_%CF%87%C2%B2_de_Pearson).
98. Molinero LM. Odds ratio , Riesgo Relativo y Número Necesario a Tratar 2001. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial. Disponible en: URL: <http://www.seh-lilha.org/>.

99. Aedo S, Pavlov S, Clavero F. Riesgo relativo y Odds ratio ¿Qué son y cómo se interpretan? *Rev Obstet y Ginecol.* 2010;5(1):51-54.
100. Molinero LM. *La regresión logística 2001.* Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial. Disponible en: URL: <http://www.seh-lelha.org/>.
101. Regresión logística. Wikipedia, La enciclopedia libre 2015. Disponible en: URL: [https://es.wikipedia.org/wiki/Regresi%C3%B3n\\_log%C3%ADstica](https://es.wikipedia.org/wiki/Regresi%C3%B3n_log%C3%ADstica).
102. Logit. Wikipedia, La enciclopedia libre 2015. Disponible en: URL: <https://es.wikipedia.org/wiki/Logit>.
103. Barón FJ, Montiel FT. *Apuntes de Bioestadística: Tercer Ciclo en Ciencias de la Salud y Medicina. Capítulo 7: Independencia de variables categóricas 2004.* Universidad de Málaga: Departamento de Matemática Aplicada. Disponible en: URL: <http://www.bioestadistica.uma.es/baron/apuntes/ficheros/cap07.pdf>.
104. IBM Corp. Released 2010. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0.* Armonk, NY: IBM Corp.
105. StataCorp. 2007. *Stata Statistical Software: Release 10.* College Station, TX: StataCorp LP.
106. Sánchez-Lerma B, Morales-Chirivella FJ, Peñuelas I, Blanco C, Mesa F, Aguinaga-Ontoso I et al. High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 and 7 years from the Canary Islands: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(5):383-390.
107. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, López A, Villa-Asensi JR, Plaza V et al. National trends in hospital admissions for asthma exacerbations among pediatric and young adult population in Spain (2002-2010). *Respir Med.* 2014;108(7):983-991.
108. García-Marcos L, Pacheco-Gonzalez R. A sequel of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood or a prelude to the Global Asthma Network? *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):1-3.

109. Solé D, Filho NAR, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Paes BA, Medeiros ML et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):30-35.
110. Garcia-Marcos L, Robertson CF, Ross H, Ellwood P, Williams HC, Wong GW. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood. *Int J Epidemiol*. 2014;43(6):1846-1854.
111. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): The new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015. doi:10.1111/all.12686.
112. whiar.org [Internet]. ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; 2013. Disponible en: URL: <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>.
113. Silverman M. Out of the mouths of babes and sucklings: lessons from early childhood asthma. *Thorax*. 1993;48(12):1200-1204.
114. Silverman M, Wilson N. Asthma-time for a change of name? *Arch Dis Child*. 1997;77:62-65.
115. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF. Childhood Asthma-Predictive Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):664-670.
116. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002;109(2 Suppl):362-367.
117. Myers RA, Scott NM, Gauderman WJ, Qiu W, Mathias RA, Romieu I et al. Genome-wide interaction studies reveal sex-specific asthma risk alleles. *Hum Mol Genet*. 2014;23(19):1-9.
118. Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, Timens W, Postma DS. Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7(2):143-150.

119. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(6):28.
120. Watson L, Boezen HM, Postma DS. Differences between males and females in the natural history of asthma and COPD. In: *European Respiratory Monograph 25: Respiratory Diseases in Women.* S Buist, C. E. Mapp; 2003:50-73.
121. Shames RS, Heilbron DC, Janson SL, Kishiyama JL, Au DS, Adelman DC. Clinical differences among women with and without self-reported perimenstrual asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(1):65-72.
122. Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP, MacCario J, Kauffmann F. Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):491-498.
123. Van Den Berge M, Heijink HI, Van Oosterhout a. JM, Postma DS. The role of female sex hormones in the development and severity of allergic and non-allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(10):1477-1481.
124. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax.* 2012;67(7):625-631.
125. Vink NM, Postma DS, Schouten JP, Rosmalen JGM, Boezen HM. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: The TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):498-504.e6.
126. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1001-1007..
127. McCallister JW, Mastronarde JG. Sex differences in asthma. *J Asthma.* 2008;45(10):853-861.

128. Noutsios G, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14036.
129. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. *Epidemiology. Clin Exp Allergy*. 1992;22(3):325-336.
130. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):654-660.
131. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1989;129(6):1232-1246.
132. Thomas AO, Lemanske RF, Jackson DJ. Infections and their role in childhood asthma inception. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(2):122-128.
133. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5(1). doi:10.1371/journal.pone.0008578.
134. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354(9178):541-545.
135. Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. *J Virol*. 2010;84(15):7418-7426.
136. Woś M, Sanak M, Soja J, Olechnowicz H, Busse WW, Szczeklik A. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1082-1089.
137. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy--the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):66-71.

138. Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, Söderlund-Venermo M, Ruuskanen O et al. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(8):796-803.
139. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Rober KA, Anderson EL, Pappas TE et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667-672.
140. Kusel MMH, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1105-1110.
141. Jamieson KC, Warner SM, Leigh R, Proud D. Rhinovirus in the pathogenesis and clinical course of asthma. *Chest* [serie en línea] 2015 agosto:1-27. doi:10.1378/chest.15-1335.
142. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):281-285.
143. Hammond C, Kurten M, Kennedy JL. Rhinovirus and Asthma: a Storied History of Incompatibility. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(2). doi:10.1007/s11882-014-0502-0.
144. Kelly JT, Busse WW. Host immune responses to rhinovirus: Mechanisms in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):671-682.
145. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Lonand L, Halkjaer LB, Bonnelykke K et al. Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates. *N Engl J Med*. 2007;357:1487-95.
146. Brinke A Ten, Van Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):449-454.

147. Zhang Q, Illing R, Hui CK, Downey K, Carr D, Steam M et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. *Respir Res.* 2012;13(1):35.
148. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373.
149. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):20-32.
150. Van den Biggelaar AHJ, Rodrigues LC, van Ree R, van der Zee JS, Hoeksma-Kruize YCM, Souverijn JHM et al. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis.* 2004;189(5):892-900.
151. Versini M, Jeandel P-Y, Bashi T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Med.* 2015;13(1):1-16.
152. Ledger WJ, Blaser MJ. Are we using too many antibiotics during pregnancy? A Commentary. *BJOG.* 2015;120(12):1450-1452.
153. Zhao D, Su H, Cheng J, Wang X, Xie M, Li K et al. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* En prensa. 2015: 00. doi:10.1111/pai.12436.
154. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: Findings from the children's health study. *Environ Health Perspect.* 2004;112(6):760-765.
155. Caudri D, Savenije OEM, Smit HA, Postma DS, Koppelman GH, Wijga AH et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(12):1395-1405..
156. McGrath-Morrow SA, Lee G, Stewart BH, McGinley BM, Lefton-Greif, MA, Okelo SO et al. Day care increases the risk of respiratory morbidity in chronic lung disease of prematurity. *Pediatrics.* 2010;126(4):632-637.

157. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. En prensa. 2015. doi:10.1111/pai.12414
158. Celedon JC, Litonjua AA, Weiss ST, Gold DR. Day Care Attendance in the First Year of Life and Illnesses of the Upper and Lower Respiratory Tract in Children With a Familial History of Atopy. *Pediatrics*. 1999;104(3):495-500.
159. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343(8):538-543.
160. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(3):241-245.
161. Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: A population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):500-506.e5.
162. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Åberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2006;61(4):447-453.
163. Nystad W. Daycare attendance, asthma and atopy. *Ann Med*. 2000;32(6):390-396.
164. Cheng G, Smith AM, Levin L, Epstein T, Ryan PH, LeMasters GK et al. Duration of day care attendance during infancy predicts asthma at the age of seven: the Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(10):1274-1281.
165. Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell RJ. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: Insights from a meta-regression. *Environ Health Perspect*. 2007;115(10):1394-1400.

166. Neuman Å, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: A pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):1037-1043.
167. Li YF, Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Rappaport EB et al. Effects of in utero and environmental tobacco smoke exposure on lung function in boys and girls with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2097-2104.
168. Gilliland FD, Berhane K, Li Y-F, Rappaport EB, Peters JM. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):917-924.
169. Moshammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U et al. Parental smoking and lung function in children: An international study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1255-1263.
170. Hayatbakhsh MR, Sadasivam S, Mamun AA, Najman JM, Williams GM, O'Callaghan M. Maternal smoking during and after pregnancy and lung function in early adulthood: a prospective study. *Thorax*. 2009;64:810-814.
171. Magnus MC, Håberg SE, Karlstad Ø, Nafstad P, London SJ, Nystad W. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax*. 2015;70(3):237-243.
172. Baxi R, Sharma M, Roseby R, Polnay A, Priest N, Waters E et al. Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3). doi:<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001746.pub3>.
173. Pettigrew HD, Selmi CF, Teuber SS, Gershwin ME. Mold and human health: Separating the wheat from the chaff. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2-3):148-155.

174. Portnoy J, Chew GL, Phipatanakul W, Williams PB, Grimes C, Kennedy K et al. Environmental assessment and exposure reduction of cockroaches: A practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):465-507.
175. Bardana EJ. Response to "Mold Allergy Revisited." *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;114(6):538-539.
176. Arnedo A, Bellido JB, Pac MR, Artero A, Campos J-B, Museros L et al. Incidencia de asma y factores de riesgo en una cohorte de escolares desde los 6-7 años hasta los 14-15 años en Castellón, según el Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC). *Med Clin (Barc)*. 2007;129(5):165-170.
177. Tse SM, Coull B a., Sordillo JE, Datta S, Gold DR. Gender-and age-specific risk factors for wheeze from birth through adolescence. *Pediatr Pulmonol*. 2014;1-8. doi:10.1002/ppul.23113.
178. Osei-Kumah A, Smith R, Jurisica I, Caniggia I, Clifton VL. Sex-specific differences in placental global gene expression in pregnancies complicated by asthma. *Placenta*. 2011;32(8):570-578.
179. Bercedo-Sanz A, Lastra-Martínez L, Pellegrini-Belinchón J, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain. The EISL study. *Allergol Immunopathol*. 2015;43(4).
180. Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martín B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(3):164-171.
181. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy*. 2014;45(1):126-136.
182. Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, García-Marcos L, Anderson HR. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: A global perspective from the

- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(5):267-274.
183. Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(10 Suppl):16-20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455775>. Accessed September 14, 2015.
  184. Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993;4(4):182-186.
  185. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):709-714.
  186. Lee KK, Hegele RG, Manfreda J, Wooldrage K, Becker AB, Ferguson AC et al. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: The Canadian asthma primary prevention study. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(3):290-297.
  187. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2010;690(1-2):24-39.
  188. Holt PG. The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: The infant respiratory microbiome moves to center stage. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):15-22.
  189. Strickland DH, Thomas JA, Mok D, Blank F, McKenna KL, Larcombe AN et al. Defective aeroallergen surveillance by airway mucosal dendritic cells as a determinant of risk for persistent airways hyper-responsiveness in experimental asthma. *Mucosal Immunol*. 2012;5(3):332-341.
  190. Wen H-J, Chiang T-L, Lin S-J, Guo YL. Predicting risk for childhood asthma by pre-pregnancy, perinatal, and postnatal factors. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:272-279.

191. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360:901-907.
192. Van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LÅ et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*. 2003;58(9):833-843.
193. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: Systematic review and meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;179(10):1153-1167.
194. Kramer MS. Invited commentary: Does breastfeeding protect against asthma? *Am J Epidemiol*. 2014;179(10):1168-1170.
195. Liu Y-Q, Qian Z, Wang J, Lu T, Lin S, Zeng X-W et al. Breastfeeding modifies the effects of environment tobacco smoke (ETS) exposure on respiratory diseases and symptoms in Chinese children: the Seven Northeast Cities (SNEC) Study. *Indoor Air*. En prensa. 2015. doi:10.1111/ina.12240.
196. Dong G-H, Qian ZM, Liu M-M, Wang D, Ren W-H, Bawa S et al. Breastfeeding as a modifier of the respiratory effects of air pollution in children. *Epidemiology*. 2013;24(3):387-394.
197. Keys A, Keys M. *How to Eat Well and Stay Well. The Mediterranean Way*. Garden City, New York: Doubleday; 1975.
198. Carbajal A, Ortega RM. La dieta Mediterránea como modelo de dieta prudente y saludable. *Rev Chil Nutr*. 2001;28(2):224-236.
199. Willett, WC Sacks, F Trichopoulou, A Drescher, G Ferro-Luzzi, A, Helsing, E Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(suppl):1402S - 6S.
200. Chatzi L, Kogevinas M. Prenatal and childhood Mediterranean diet and the development of asthma and allergies in children. *Public Health Nutr*. 2009;12(9A):1629-1634.

201. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Bercedo-Sanz A, Aguinaga-Ontoso I, González-Díaz C, García-Merino A et al. Prevalence of asthma symptoms in schoolchildren, and climate in west European countries: an ecologic study. *Int J Biometeorol*. 2013;57(5):775-784.
202. Chatzi L, Garcia R, Roumeliotaki T, Basterrechea M, Begiristain H, Íñiguez C et al. Mediterranean diet adherence during pregnancy and fetal growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother–child cohort studies. *Br J Nutr*. 2013;110:2058-2068.
203. Torres-Borrego J, Moreno-Solís G, Molina-Terán AB. Diet for the prevention of asthma and allergies in early childhood: Much ado about something? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(4):244-252.
204. Sexton P, Black P, Metcalf P, Wall CR, Ley S, Wu L et al. Influence of Mediterranean Diet on Asthma Symptoms, Lung Function, and Systemic Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *J Asthma*. 2013;50(1):75-81.
205. Lv N, Xiao L, Ma J. Dietary pattern and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy*. 2014;7:105-121.
206. Calatayud-Sáez FM, Calatayud B, Gallego JG, González-Martín C, Alguacil LF. Mediterranean diet and childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. En prensa. 2015. doi:10.1016/j.aller.2015.04.007.



