



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Epidemiología del Asma y Dermatitis Atópica en Escolares  
de Cartagena: “Global Asthma Network”**

**Dña. Patricia García-Marcos Barbero  
2017**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**Facultad de Medicina**

**EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA Y DERMATITIS ATÓPICA EN ESCOLARES DE CARTAGENA:**

**“GLOBAL ASTHMA NETWORK”**

Tesis doctoral para optar al grado de Doctor con mención de Doctor  
Internacional

Directores:

Dr. D. Manuel Sánchez-Solís de Querol

Dr. Mr. Paul Brand

Murcia 2017



## AGRADECIMIENTOS

A mi director, el Dr. Brand, por dar inicio a este proyecto y abrir las puertas de su hospital y de su casa para ayudarme a desarrollar mi trabajo, aunque eso significara tener que hablar en inglés todos los días y a todas horas, perdiendo la comodidad, incluso fuera del horario laboral. Por mostrarme que se puede aprender hasta donde creías que ya lo sabías todo, y que lo más sencillo es a veces la mejor solución. Por enseñarme a sintonizar mejor con los pacientes y a rentabilizar los tratamientos haciendo hincapié en la educación sobre asma. También me gustaría mostrar mi agradecimiento a toda su familia, que siempre me trató como una más.

A mi director en territorio nacional, el Dr Sánchez-Solis, por facilitarme el camino con buenos consejos y aportaciones, y por ayudarme en mi formación y a mantenerme en el camino de la investigación.

A mi tutor, el Dr. García-Marcos, quien me alentó desde antes de empezar mi formación MIR a presentar una tesis. Me enseñó todo lo que sé en materia de publicaciones, estadística, inglés científico y presentación de trabajos. Sin él, nada de esto habría sido posible. Por coordinarlo todo y por estar siempre accesible a pesar de sus incontables obligaciones como investigador. Nunca podré agradeceréltelo lo suficiente. A mi padre, por todo su apoyo incondicional.

A Antonela, por su colaboración en el proyecto y por amenizarme los días de trabajo en la Universidad, perdidas entre cuestionarios.

A Virginia, por estar siempre disponible para dudas de estadística, pero sobre todo gracias por tus palabras de ánimo cuando las he necesitado.

A Alberto, por creer en mí siempre, recordándome mis capacidades cuando los ánimos eran bajos, dejando clara su confianza en mis proyectos en todo momento. Por su cariño y admiración.

A mi familia y amigos, por compartirlo como una alegría propia y por su apoyo.



## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>ABSTRACT</b>	<b>11</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
<b>1.1 ASMA</b>	<b>17</b>
<b>1.2 RINOCONJUNTIVITIS</b>	<b>17</b>
<b>1.3 DERMATITIS ATÓPICA</b>	<b>17</b>
<b>1.4 MARCHA ATÓPICA</b>	<b>18</b>
<b>1.5 INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD (ISAAC)</b>	<b>20</b>
1.5.1 PREVALENCIA DE ASMA	21
1.5.1.1 GRUPO DE 13 A 14 AÑOS	21
1.5.1.2 GRUPO DE 6 A 7 AÑOS	23
1.5.2 PREVALENCIA DE RINOCONJUNTIVITIS	28
1.5.2.1 GRUPO DE 13 A 14 AÑOS	28
1.5.2.2 GRUPO DE 6 A 7 AÑOS	30
1.5.3 PREVALENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA	32
1.5.3.1 GRUPO DE 13 A 14 AÑOS	32
1.5.3.2 GRUPO DE 6 A 7 AÑOS	33
1.5.4 SITUACIÓN EN ESPAÑA	35
1.5.4.1 ASMA	35
1.5.4.2 RINOCONJUNTIVITIS	36
1.5.4.3 DERMATITIS ATÓPICA	36
1.5.5 FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES DE ATOPIA	37
1.5.5.1 FACTORES DE RIESGO	37
1.5.5.1.1 Factores genéticos	37
1.5.5.1.2 Paracetamol	38
1.5.5.1.3 Antibióticos	39

1.5.5.1.4	Infecciones	40
1.5.5.1.5	Contaminación por tráfico	40
1.5.5.1.6	Contaminación aérea	42
1.5.5.1.7	Animales de granja	42
1.5.5.1.8	Mascotas: perros y gatos	43
1.5.5.1.9	Contaminación domiciliaria	43
1.5.5.1.10	Índice de masa corporal	45
1.5.5.1.11	Prematuridad y peso al nacimiento	45
1.5.5.1.12	Renta per cápita	46
1.5.5.1.13	Número de hermanos	46
1.5.5.2	FACTORES PROTECTORES	47
1.5.5.2.1	Dieta	47
1.5.5.2.2	Lactancia materna	48
1.5.5.2.3	Migración	49
1.6	<b>GLOBAL ASTHMA NETWORK</b>	50
1.6.1	GLOBAL ASTHMA REPORT 2014	51
1.7	<b>VALIDEZ DE LOS CUESTIONARIOS COMO HERRAMIENTA PARA ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS</b>	54
1.7.1	EMPLEO DE LOS CUESTIONARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASMA	55
1.7.2	CUESTIONARIOS EMPLEADOS EN EL ISAAC	57
1.7.3	VALIDEZ DE LOS CUESTIONARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASMA	58
1.7.4	PROBLEMAS SURGIDOS EN LA INTERNACIONALIZACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS: LA TRADUCCIÓN	62
1.8	<b>ESCENARIO DEL PRESENTE ESTUDIO: CARTAGENA</b>	63
1.8.1	LOCALIZACIÓN Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA CIUDAD DE CARTAGENA	63
1.8.2	POBLACIÓN	64
1.8.3	CLIMATOLOGÍA	64
1.8.4	ECONOMÍA Y CONTAMINACIÓN	64
1.8.5	DIETA MEDITERRÁNEA	66
1.8.6	PÓLENES AUTÓCTONOS	66
1.9	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS PREVIOS</b>	69



<b>II.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>72</b>
<b>2.1</b>	<b>PANTEAMIENTO GENERAL</b>	<b>72</b>
	2.1.1 REGISTRO EN LA GLOBAL ASTHMA NETWORK	72
	2.1.2 CENTROS PARTICIPANTES	72
<b>2.2</b>	<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>73</b>
	2.2.1 TAMAÑO MUESTRAL Y CONSIDERACIONES DE SU POTENCIA	73
<b>2.3</b>	<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>75</b>
	2.3.1 CUESTIONARIOS	75
	2.3.2 RECOLECCIÓN DE DATOS	76
	2.3.3 NO PARTICIPANTES	76
	2.3.4 PRESENTACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS	76
<b>2.4</b>	<b>TRATAMIENTO DE LOS DATOS</b>	<b>77</b>
	2.4.1 DATOS DEMOGRÁFICOS	77
	2.4.2 DATOS DE LOS CUESTIONARIOS	77
<b>2.5</b>	<b>APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO</b>	<b>78</b>
<b>2.6</b>	<b>PLANTEAMIENTO ESPECÍFICO EN NUESTRO CENTRO</b>	<b>78</b>
	2.6.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA EN CARTAGENA	78
	2.6.2 CONTENIDO DE LOS CUESTIONARIOS TRADUCIDOS A ESPAÑOL	78
	2.6.3 MEDIDAS DE PESO Y TALLA	92
	2.6.3.1 PROTOCOLO DE MEDIDA DE ALTURA	93
	2.6.3.2 PROTOCOLO DE MEDIDA DE PESO	94
<b>2.7</b>	<b>ESTUDIO ESTADÍSTICO</b>	<b>95</b>
<b>III.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>97</b>
<b>3.1</b>	<b>TOTAL DE PARTICIPANTES</b>	<b>97</b>
<b>3.2</b>	<b>DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN Y ANÁLISIS UNIVARIANTE</b>	<b>99</b>
	3.2.1 SIBILANCIAS EN LOS 12 MESES PREVIOS Y ASMA CONFIRMADA POR UN MÉDICO	101
	3.2.2 SÍNTOMAS DE RINOCONJUNTIVITIS EN LOS 12 MESES PREVIOS Y FIEBRE DEL HENO O RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA CONFIRMADA	

	POR UN MÉDICO	105
	3.2.3 ECZEMA EN LAS LOCALIZACIONES TÍPICAS Y DERMATITIS ATÓPICA CONFIRMADA POR UN MÉDICO	109
	3.2.4 SOLAPAMIENTO DE SÍNTOMAS Y DIAGNÓSTICOS	113
<b>3.3</b>	<b>CONSUMO DE ALIMENTOS Y SCORE MEDITERRÁNEO</b>	<b>115</b>
<b>3.4</b>	<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</b>	<b>121</b>
<b>IV.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>138</b>
<b>4.1</b>	<b>PREVALENCIA ACTUAL</b>	<b>138</b>
<b>4.2</b>	<b>FACTORES DE RIESGO SIGNIFICATIVAMENTE ASOCIADOS</b>	<b>140</b>
<b>4.3</b>	<b>EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA</b>	<b>141</b>
<b>4.4</b>	<b>EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES</b>	<b>144</b>
	4.4.1 INFECCIONES, PARACETAMOL, ANTIBIÓTICOS	144
	4.4.2 CONTAMINACIÓN	145
	4.4.3 PREMATURIDAD	146
	4.4.4 ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y SEDENTARISMO	147
	4.4.5 NÚMERO DE HERMANOS Y EDAD DE INICIO DE GUARDERÍA	147
	4.4.6 LACTANCIA MATERNA	148
	4.4.7 RAZA E INMIGRACIÓN	149
	4.4.8 DIETA	150
<b>4.5</b>	<b>FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO</b>	<b>152</b>
<b>4.6</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>153</b>
<b>V.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>155</b>
<b>VI.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>159</b>
<b>VII.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>171</b>

## ABSTRACT

### INTRODUCTION

Asthma is a common chronic disease in children. Its prevalence varies between countries, and even between regions of the same country. In Spain, asthma prevalence among school children was around 10% in the last survey carried out fifteen years ago.

Eczema consists of a chronic disease caused by an immunologic skin reaction. In many cases, it is related to food intake, aeroallergens or bacterial proteins, which produce inflammatory damage leading to itching and erosive wounds. Up to 50% of children with eczema will develop allergic rhinitis and/or asthma before the age of 7.

Allergic rhinitis is the most frequent upper airway disease, reaching a prevalence of 10-20%. Comorbidity with asthma and eczema occurs in almost 5% of some of the population of some countries.

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) is a unique worldwide epidemiological research programme established in 1991 to investigate asthma, rhinitis and eczema in children. It has become the largest worldwide collaborative research project ever undertaken, involving more than 100 countries and nearly 2 million children and its aim is to develop environmental measures and disease monitoring in order to form the basis for future interventions to reduce the burden of allergic diseases. The last ISAAC survey was conducted between 2001 and 2003. For the 6-7 year age group there were 144 collaborating centres in 61 countries. Cartagena participated as one of the collaborating centres in 2002. We have no prevalence and environmental data since then.

Fifteen years after, new prevalence and environmental surveys are required to update asthma, eczema and allergic rhinitis trends. The Global Asthma Network (GAN) is a joint initiative of the ISAAC and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). One of its aims is to undertake global surveys in children and adults to close data gaps for asthma. GAN welcomes participation from centres in all countries in the world since 2014.

## **MAIN AIMS**

The main aim of the present study is to know the prevalence trends and risk/protective factors of asthma and eczema in Cartagena (Spain) in the last 15 years. As a second aim, this study will try to clarify the association between prevalence trends and factors associated with asthma and eczema as specified in the methods section.

## **METHODS**

This is a cross-sectional study performed in a 6-7 year-old school children population of Cartagena (Spain) and city district boundaries, within the Global Asthma Network (GAN) study. This study centre had been previously included in ISAAC study (Phases I and III).

ISAAC core questionnaires were employed in a more extended version for GAN. The complete questionnaire is shown in Annex IV. It contains questions on demographic data (gender, age, and ethnicity), asthma, allergic rhinitis and eczema symptoms in the past and in the last 12 months, use of medication and health resources. Data related to pregnancy, birth, feeding, and exposure to factors during the first year of life (paracetamol and antibiotics intake, animal exposure, playschool attendance, respiratory infections) are also included. There are also questions related to life style (sedentariness, number of brother and sisters, migration, floor covering in the house, traffic in the street where the child lives, current feeding). Food intake frequencies were asked to calculate the Mediterranean score in each case. The environmental questionnaire included questions on food consumption (never or occasionally, 1–2 times/week and >3 times/week). Mediterranean diet score was developed as follows: fruit, fish, vegetables, pulses, cereals, nuts, pasta, rice, potatoes and olive oil were considered “pro-Mediterranean” foods and rated 0, 1 or 2 points from less frequent to more frequent intake. Meat, milk and other dairy foods, sugar, bread, softdrinks, eggs, butter, margarine and fast food were considered “anti-Mediterranean” foods and rated 0, 1 or 2 points from more frequent to less frequent consumption. Total scores ranged from 0 to 44.

Questionnaires translation was standardized. They were translated from English to Spanish first; followed by another back-translation from Spanish to English. The two different translations

were made by independent translators. A translation detailed guideline was available for this procedure, as some main terms were difficult to be translated. For the final translation of these terms, national experts agreed, considering the local use of the language. Translators were bilingual and familiar to the area where the questionnaire would be delivered. Certain words such as “wheezing” or “sibilancias” required national experts’ validation.

Questionnaires were delivered in all schools in Cartagena city district in those classes corresponding to 6-7 years-old children, together with a letter from the main investigator and instructions to fill them in (Annex II). All 61 schools were invited to participate.

Parents of children filled in the questionnaires at home and returned them in a closed envelope within one week period. Permission was also asked from parents to measure children’s height and weight at school. These measures (centimeters and kilograms) were performed by the investigation staff, with the help of teachers. A portable calibrated stadiometer (Seca®, Hamburg, Germany) was employed to complete the height measures protocol (distance between the top of the head or vertex, and the bottom of the feet). Measurements were taken on a hard surface and only once. A calibrated weighing scale (Seca®, Hamburg, Germany) was employed to measure weight. Measurements were taken on a flat surface and only once.

At least half of the population was surveyed before the main pollination season came (October 2015 to April 2016).

For the statistical analysis STATA software, v13 (Texas, USA), was used. The definition of the outcome variables were: wheezing in the past 12 months when affirmative answer to the question “Has this child had wheezing or whistling in the chest in the past 12 months?”; asthma diagnosis confirmed by a doctor when affirmative answer to the question “Was this child’s asthma confirmed by a doctor”; eczema symptoms on typical locations ever when affirmative answer to the question “Has this child’s itchy rash at any time affected any of the following places: the folds of the elbow, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears or eyes?”; and eczema confirmed by a doctor when positive answer to the question “Was this child’s eczema confirmed by a doctor?”.

Univariate analyses using chi-squared and t-test were performed, followed by multivariate analyses including main factors: gender, ethnicity, migration, weight, height, BMI, mother smoking

during pregnancy, paracetamol intake during pregnancy, preterm condition, breast feeding lasting, antibiotic and paracetamol intake during the first year of life wheezing during the first year of life, age attending to day care centre, previous diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia, carpet at home, exercise frequency, television watching frequency, use of computer/tablet/smartphone frequency, truck traffic in the house street, number of old siblings, intake frequency of different foods and Mediterranean Score.

A multilevel analysis was tested, but it showed no differences as compared with the multivariate analyses, probably because of the considerable number of centres (61) compared with the number of participants in each one. We included two different multivariate analyses for each main variable (wheezing in the past 12 months, asthma diagnosis confirmed by a doctor, eczema symptoms on typical locations ever and eczema confirmed by a doctor), including and excluding “wheezing in the first 12 months of life” and “previous diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia”, as both had been factors showing colineality in previous exploring analyses. We included the same multivariate analysis for rhinitis main variables, as well (Tables 14 to 28). Four last multivariate analyses show the main variables defining asthma, including eczema and rhinitis (“eczema symptoms on typical locations ever” and “sneezing or a runny or blocked nose out of colds or the flu, accompanied by itchy nose and itchy-watery eyes”), and including and excluding “wheezing in the first 12 months of life” and “previous diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia”.

## **RESULTS**

A total of 2887 children (50.5% male) were included in the study (participation rate 66.7%). Ages ranged from 6 years (43.5%) to 7 years (56.5%). Most of children were Caucasian and had been born in Spain. Prevalence of wheezing in the past 12 months was 12%, and 9% had asthma confirmed by a doctor. Symptoms of eczema were described in 9.2% of the school children, in contrast with 36.4% referring previous diagnosis of eczema. Univariate analyses for these 6 main variables are shown in Tables 3 to 8. The results of comorbidity diagrams are shown in Figures 12 and 13. Asthma and allergic rhinitis are the two conditions that show the highest overlapping: 18.5% considering symptoms and 15.3% considering previous diagnosis confirmed by a doctor. Eczema and asthma overlap in 15% of cases considering symptoms, and 9.4% considering

previous diagnosis confirmed by a doctor. Asthma and eczema show the lowest overlapping (11.8% and 5.9%, respectively). All three conditions are present in 4.7% of participating children.

The frequencies of food intake are shown in Tables 9 to 14. All of the allergic conditions (asthma, allergic rhinitis and eczema), show significant associations between previous diagnosis or symptoms and some food intake frequencies (fruit, rice, eggs, nuts, soft drinks, milk, dairy food excluding milk, vegetables); however, previous diagnosis of eczema is the most influenced by food consumption (meat, pulses, cooked vegetables, cereals not including bread, rice, pasta, butter, eggs, nuts, potatoes and dairy food excluding milk). Mediterranean score was calculated employing information from 2368 questionnaires, showing a mean score of  $33.5 \pm 3.29$  points (range from 13 to 37). No association was found between Mediterranean diet and any of the outcome results.

Multivariate analyses results are shown in Tables 14 to 26. The last multivariate analysis using asthma defining variables, included allergic rhinitis symptoms in the past 12 months (question 22) and eczema symptoms on typical locations ever (question 28) as cofactors. Results are shown in Tables 27 to 30. "Wheezing in the first 12 months of life" and "previous diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia" were the main risk factors associated to asthma ( $p < 0.001$ ). "Wheezing in the first 12 months of life" was the main factor associated to eczema ( $p < 0.02$ ). The use of antibiotic in the first year of life showed colineality with "Wheezing in the first 12 months of life" and "previous diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia." (Tables 15 to 30). Most variables having some significant association in the univariate analysis lost their significance when multivariate analyses were carried out.

## **CONCLUSIONS**

Asthma prevalence in 6 to 7 year-old school children has increased in Cartagena in the last fifteen years. Asthma symptoms were more prevalent than doctor confirmed diagnosis of asthma, which suggests that we may be missing some asthma cases. Eczema was diagnosed in a considerable large number of children. This fact can be interpreted in two different ways: eczema prevalence has increased more than expected, or clinical criteria for diagnosing eczema are not properly employed by doctors/pediatricians, leading to overdiagnosis. Data from this study

suggest that school children of this age in Cartagena refer allergic rinitis symptoms more often than previous medical diagnosis of hay fever. In almost 5% of children, the three allergic diseases (asthma, eczema and rhinitis), overlapped.

“Wheezing in the first 12 months of life” and “previous diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia” were the main risk factors associated to asthma. “Wheezing in the first 12 months of life” was the main risk factor associated to eczema. This may explain in part why antibiotics and paracetamol have been previously associated to allergic diseases, as both showed colineality with these two main risk factors.

We could not demonstrate the protective effect of Mediterranean Diet in the present study. However, there were significant associations between the intake of some food and eczema. Children with eczema showed lower intake of meat, cooked vegetables, pulses, butter, eggs, nuts, potatoes and soft drinks; and showed higher intake of dairy foods other than milk. This association requires further studies to clarify these results.



## **I. INTRODUCCIÓN.**

### **1.1 ASMA**

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia. Se define como episodios de tos, sibilancias, disnea y opresión torácica de distintos grados de intensidad. Cursa en brotes, entre los que los pacientes pueden encontrarse asintomáticos, bien por su control de la enfermedad, bien por la historia natural de la misma [1,2].

La prevalencia es muy variable entre países, viéndose en ocasiones mal clasificada por la variabilidad en su definición. Existen incluso grandes diferencias de prevalencia dentro de regiones del mismo país. A pesar de ello, parece haber una mayor prevalencia en aquellos países desarrollados, que en aquellos en vías de desarrollo. En nuestro país, la prevalencia se sitúa en torno al 10% en todas las edades comprendidas desde la etapa escolar hasta la adolescencia. Se ha detectado una tendencia al incremento de la prevalencia de asma que afecta a los países sajones, encontrándose; sin embargo, tasas más bien mantenidas o disminuidas en el resto de países desarrollados. Sorprendentemente, la prevalencia de asma en países en vías de desarrollo muestra una tendencia al incremento, globalizándose de esta forma la enfermedad y disminuyendo las desigualdades [2,3].

El coste del asma es probablemente el mayor producido por una enfermedad crónica de la infancia e incluye tanto costes directos (gasto farmacológico, hospitalizaciones), como indirectos (absentismo escolar/laboral). En este sentido, una adecuada educación sanitaria, junto con un buen cumplimiento terapéutico, podrían maximizar el efecto de los servicios sanitarios.

### **1.2 RINOCONJUNTIVITIS**

La rinoconjuntivitis se caracteriza por clínica de prurito nasal y ocular, estornudos, lagrimeo, rinorrea acuosa y bloqueo nasal, producido como consecuencia de la liberación de mediadores inflamatorios de la mucosa de las fosas nasales, que actúan tras la sensibilización frente a un alérgeno (pólenes, ácaros, esporas de hongos, proteínas de parásitos y animales...). Es la enfermedad respiratoria alérgica más frecuente, con una prevalencia de 10-20%, alcanzando casi

el 50% en la población infantil con otras enfermedades alérgicas. La comorbilidad con asma y dermatitis atópica afecta a casi un 5% de la población en algunos países [1,4] .

### **1.3 DERMATITIS ATÓPICA**

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica de la piel causada por reacciones de causa inmunológica. En muchos casos están implicadas reacciones de hipersensibilidad frente a antígenos como alimentos, neumoalérgenos o proteínas bacterianas. Se presenta con más frecuencia en niños con antecedentes personales o familiares de asma, rinoconjuntivitis y alergia alimentaria. Clínicamente se caracteriza por lesiones inflamatorias crónicas de tipo eczematoso, prurito cutáneo intenso y rascado con erosiones secundarias. Esta condición constituye un marcador de predisposición alérgica. Hasta el 50% de los niños con antecedentes de dermatitis atópica desarrollan rinoconjuntivitis alérgica antes de los 7 años y; el 47%, asma. Este riesgo aumenta hasta el 75% en el caso de dermatitis atópica grave [1].

La prevalencia a nivel mundial alcanza el 25% en algunas localizaciones, revelándose como una enfermedad que afecta tanto a países desarrollados, como a países en vías de desarrollo [1].

### **1.4 MARCHA ATÓPICA.**

El desarrollo de dermatitis atópica en la infancia, seguido de la aparición de rinoconjuntivitis alérgica y asma, ha sido conocido como “la marcha atópica.” Esta atopia progresiva es dependiente de varios factores subyacentes tales como las mutaciones de filagrina, o el momento de aparición y la gravedad de la dermatitis atópica. Estudios recientes sugieren una relación causal entre dermatitis atópica y la aparición de otras patologías alérgicas posteriores. Aunque no está clara la asociación causal de estas enfermedades, se teoriza que una disfunción de la barrera cutánea sirve de asiento para la sensibilización de antígenos y colonización de super-antígenos bacterianos. Esto estimula una respuesta Th2, que predispone a respuesta nasal alérgica y promueve una hiperreactividad bronquial. Puede existir una ventana óptima de tiempo en la que las estrategias terapéuticas encaminadas a proteger la barrera cutánea puedan prevenir manifestaciones posteriores de atopia. Sin embargo, hay una creciente evidencia procedente de

estudios longitudinales que sugiere que la asociación entre dermatitis atópica y otras alergias es independiente de esto.

Otra hipótesis es que esta asociación puede estar relacionada con factores familiares o fenotipos que se manifiestan conjuntamente, como son las sibilancias del lactante y la sensibilización. La evidencia aportada por ensayos clínicos es fundamental para establecer la causa natural de esta enfermedad.

Están emergiendo áreas de investigación en relación a modificadores ambientales de la marcha atópica. Esto podría ayudarnos a identificar estrategias de prevención secundaria para la progresión de la marcha atópica [5,6].

La siguiente figura muestra una propuesta de la posible progresión de la marcha atópica, desde el eczema del lactante hasta el desarrollo de asma/rinoconjuntivitis alérgica [6].

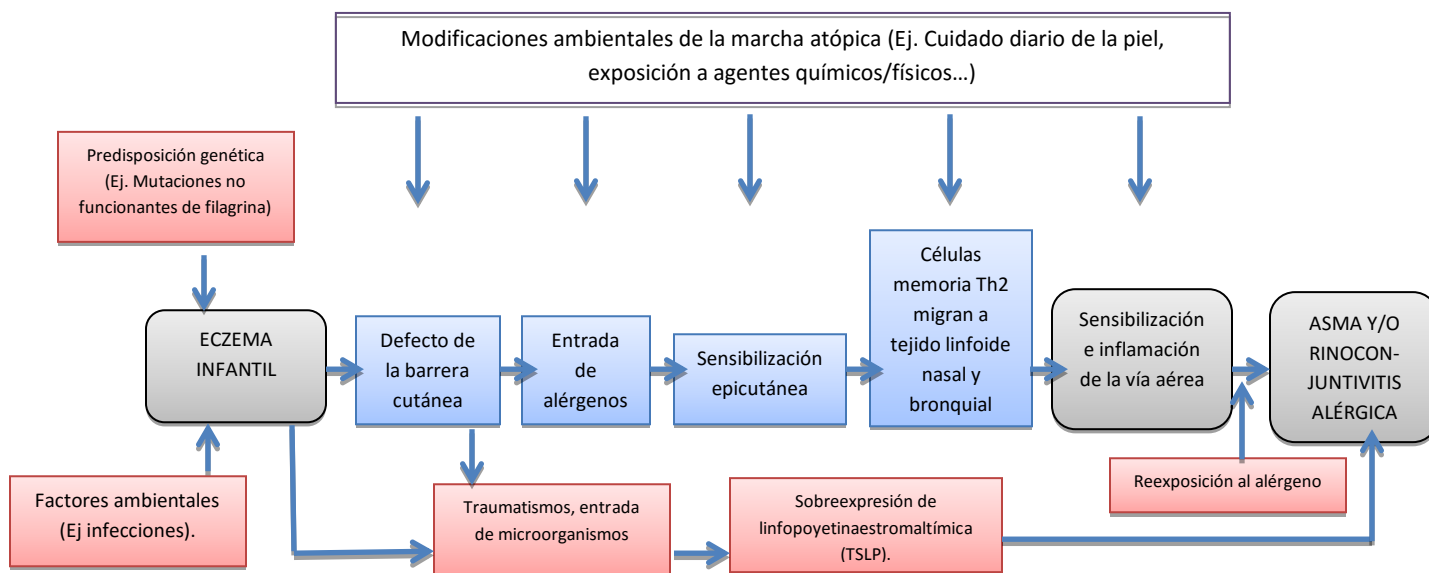


Figura 1

## 1.5 ISAAC

El estudio Mundial sobre el asma y alergias en la infancia (ISAAC) [7] es un estudio epidemiológico y de investigación único a nivel mundial. Su programa de investigación se estableció en 1991 para el estudio del asma, la rinoconjuntivitis y la dermatitis atópica. Es el mayor estudio de investigación cooperativo hasta la fecha, que cuenta con más de 100 países y casi 2 millones de niños. Su objetivo es desarrollar estrategias para reducir estas enfermedades. Su investigación hasta ahora ha demostrado que estas enfermedades están incrementando su prevalencia en países en vías de desarrollo, y que esto tiene poco que ver con la alergia en sí misma. Son necesarios más estudios para descubrir más acerca de los mecanismos de las causas no alérgicas del asma, la rinoconjuntivitis y la dermatitis atópica.

El estudio ISAAC cuenta con varias fases:

- Fase I (1992-1996): Descripción sobre la prevalencia y gravedad del asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica en dos grupos de edad (6-7 años y 13-14 años). La participación de 156 centros en 56 países puso de manifiesto las diferencias de prevalencia entre personas de diferentes ambientes, lo que llevó a la conclusión de que los factores ambientales eran la causa de estas variaciones en la prevalencia.
- Fase II (1999-2002): La variabilidad en la prevalencia de estas enfermedades se midió de una forma más estandarizada que en la fase anterior en 22 de los centros participantes. Los resultados apoyaban la escasa evidencia de los factores genéticos en relación al desarrollo de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, especialmente en países en vías de desarrollo.
- Fase III (2002-2006): En esta fase se logró la participación de 237 centros de 98 países. La comparación de la prevalencia obtenida en muchos de los centros de la fase 1 tras, al menos 5 años, puso de manifiesto el aumento de la misma en países en vías de desarrollo. Sin embargo, ese incremento no se produjo en aquellos países desarrollados que partían de tasas elevadas de prevalencia. Estas diferencias de tendencia temporal en unas y otras áreas es la base para un estudio etiológico en profundidad. Por otro lado, el aumento de

centros participantes procedentes de países en vías de desarrollo pone de manifiesto el creciente problema que suponen estas enfermedades en estos países, que empiezan a ver la necesidad de una investigación más continuada.

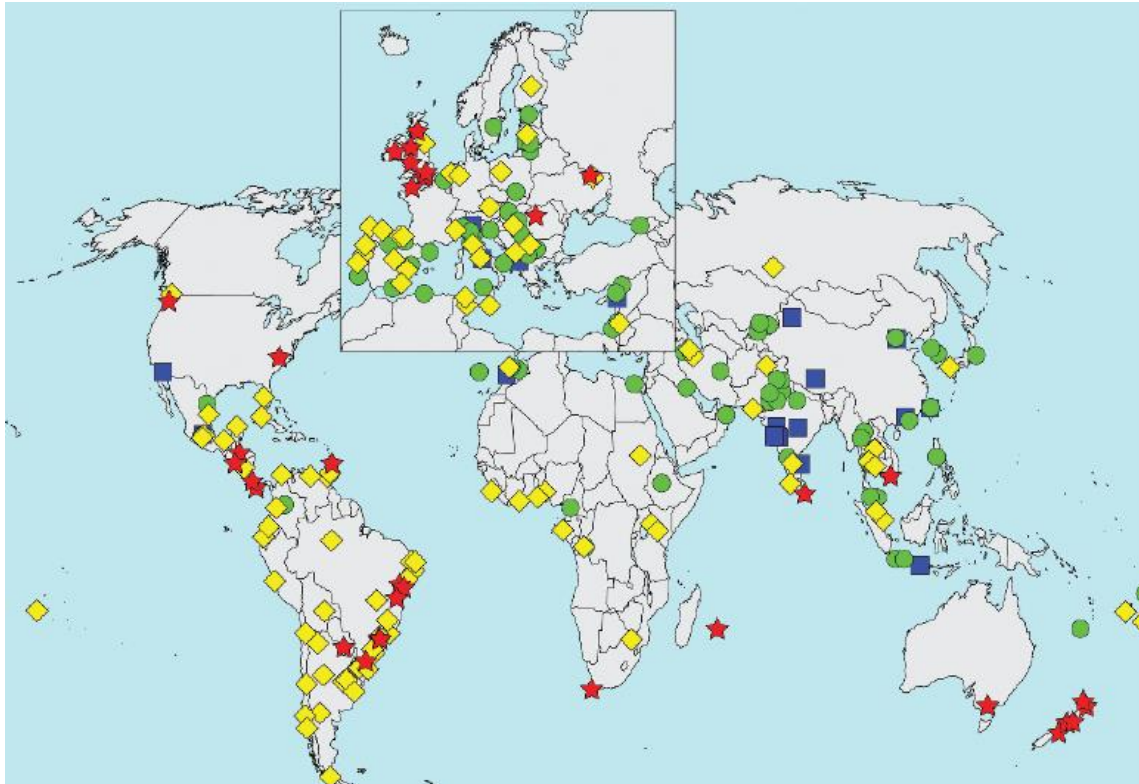
A continuación comentaremos los hallazgos de este estudio mundial en relación a la prevalencia y a los diferentes factores de riesgo y factores predisponentes de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica.

### 1.5.1 PREVALENCIA DE ASMA.

Del estudio ISAAC fase I, se obtuvieron los datos para la creación de mapas mundiales de prevalencia, de los que se deducía que, en general, se había producido un incremento de la prevalencia de asma, aunque este incremento no era muy llamativo en aquellos países en los que se partía ya de una elevada prevalencia [8].

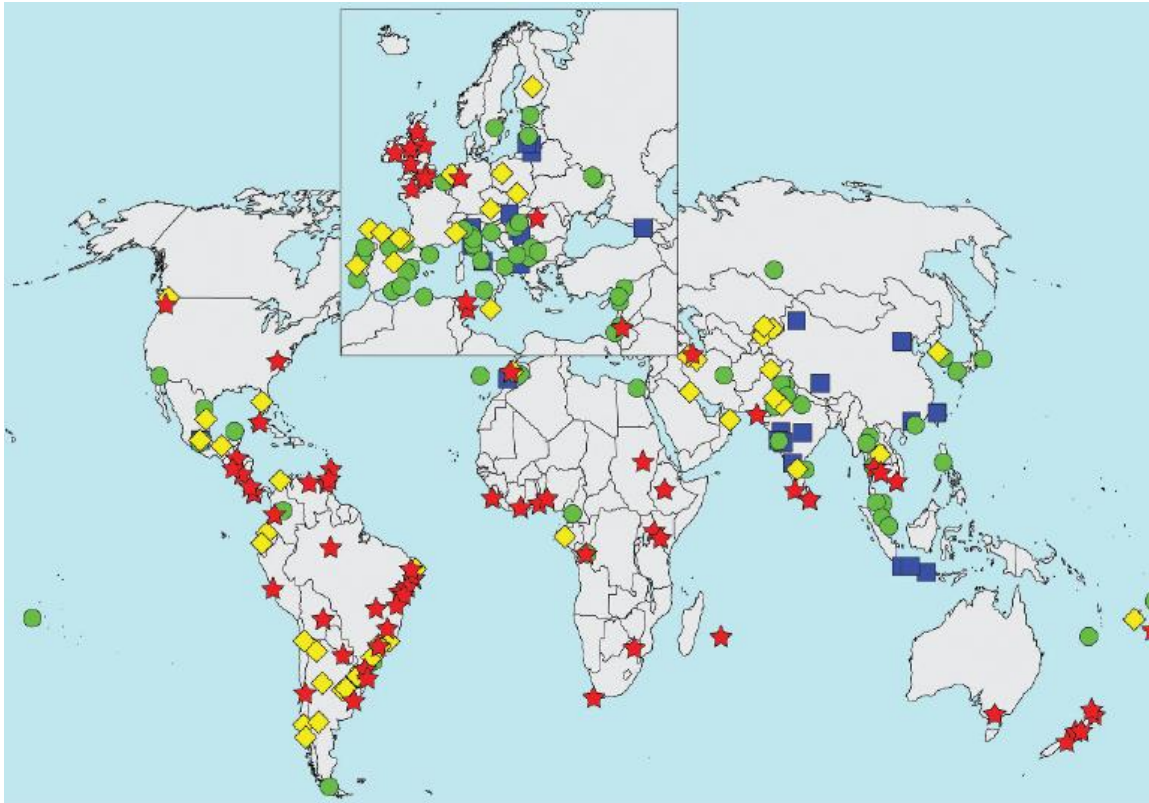
#### 1.5.1.1 GRUPO DE 13 A 14 AÑOS.

La media global de prevalencia de asma en este grupo fue de un 14.1%, con porcentajes que variaban desde el 5.1% en el norte y este de Europa, hasta un 22% en Oceanía. Un 5% de los centros del estudio recogían prevalencias por encima del 20%, y estos pertenecían fundamentalmente a países anglosajones y latinoamericanos. Un 9.4% mostraban tasas por debajo del 5%, datos pertenecientes a centros procedentes de Asia, este del Mediterráneo, y norte y este de Europa. La distribución de síntomas de asma grave por encima de un 7.5% fue semejante, incluyendo además a algunos países de África. Sin embargo, cuando se trataba de población con síntomas de asma grave en los meses previos, se observó un patrón de distribución distinto, donde los países de África (51%), el subcontinente Indio (48.2%) y el este del Mediterráneo (47.2%), presentaban tasas más elevadas que los países anglosajones (46%) y América Latina (38.3%)[9].



**Figura 2:** Prevalencia de asma de acuerdo con los resultados del cuestionario ISAAC en los niños de 13 a 14 años. Los cuadrados azules representan una prevalencia de menos de un 5%, los círculos verdes de 5 a 10%, los rombos amarillos de uno 10 a un 20%, y las estrellas rojas, por encima del 20% [9].

Globalmente, un 20% de los asmáticos graves nunca habían sido diagnosticados. Este infradiagnóstico era más importante en el este del Mediterráneo (28.8%), África (28.5%), subcontinente Indio (24.5%) y el norte y este de Europa (23.4%); contrastando con Latinoamérica (18.9%), países anglosajones (17.5%) y Europa Occidental (15.2%) [10].

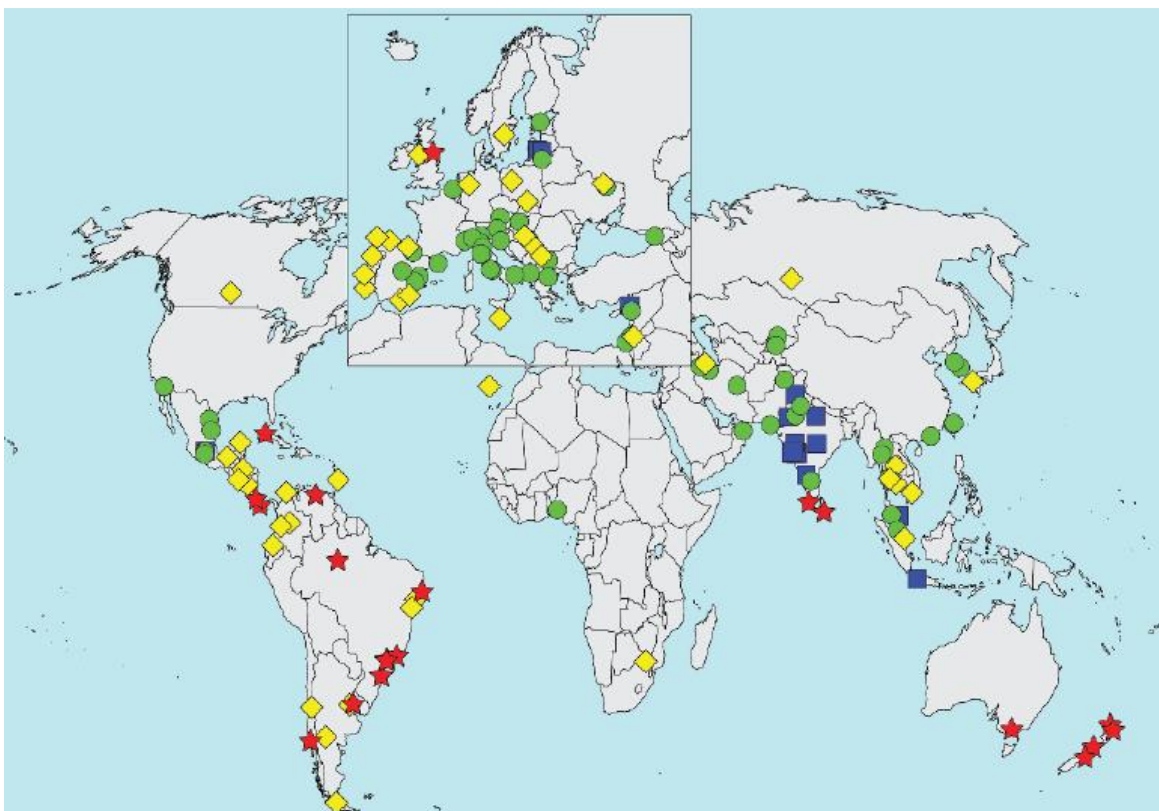


**Figura 3:** Prevalencia de síntomas de asma grave de acuerdo con los resultados del cuestionario ISAAC en los niños de 13 a 14 años. Los cuadrados azules representan una prevalencia de menos de 2.5%, los círculos verdes de 2.5 a 5%, los rombos amarillos de uno 5 a un 7.5%, y las estrellas rojas, por encima del 7.5% [9].

#### 1.5.1.2 GRUPO DE 6 A 7 AÑOS.

La media global de prevalencia de asma en este grupo fue de un 11.5%, con porcentajes que variaban desde el 6.8% en subcontinente Indio, hasta 21.7% en Oceanía. Un 14.6% de los centros del estudio recogían prevalencias por encima del 20%, y estos pertenecían fundamentalmente a países anglosajones y latinoamericanos. Un 11.8% mostraban tasas por debajo del 5%, datos pertenecientes a centros procedentes de Asia, este del Mediterráneo, y norte y este de Europa. La distribución de síntomas de asma grave por encima de un 7.5% fue semejante. Cuando se trataba de población con síntomas de asma grave en los meses previos, se observó un patrón de distribución distinto, con tasas por encima del 50% en los países de África,

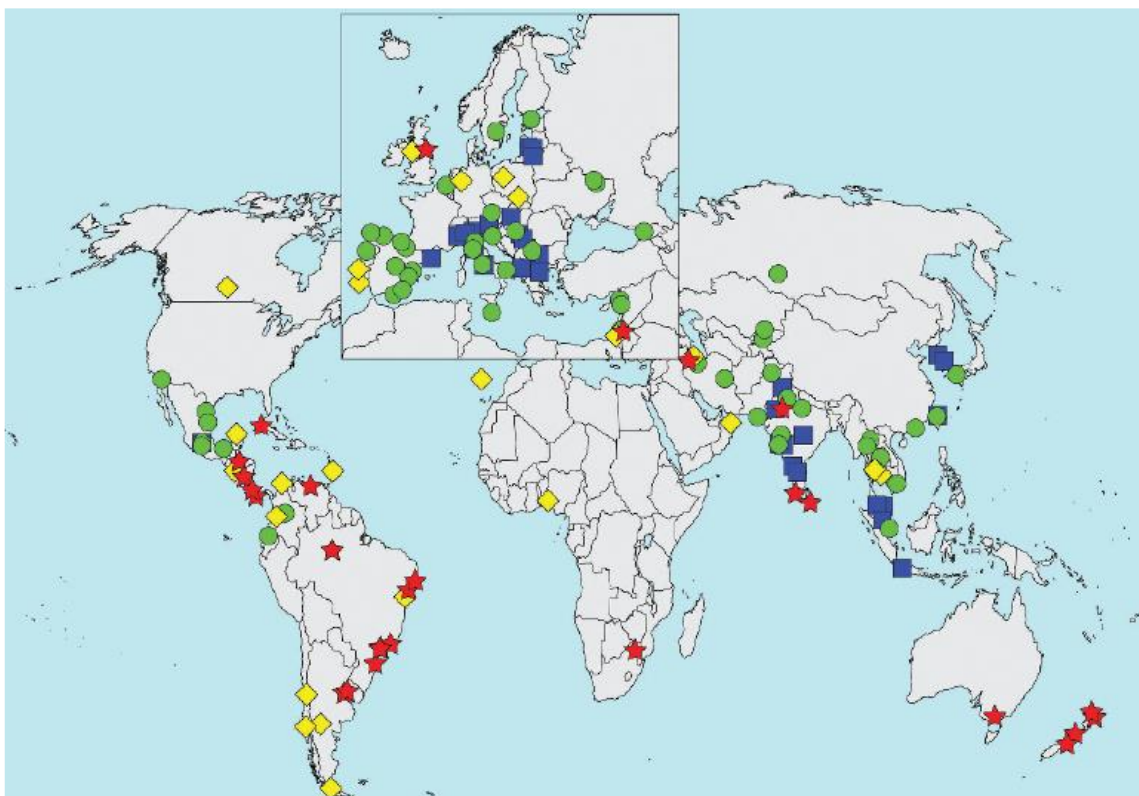
subcontinente Indio, el este del Mediterráneo y América Latina. La prevalencia más baja de síntomas graves (30%) se encontraba en Asia, y norte y este de Europa.



**Figura 4:** Prevalencia de síntomas de asma grave de acuerdo con los resultados del cuestionario ISAAC en los niños de 6 a 7 años. Los cuadrados azules representan una prevalencia de menos de un 5%, los círculos verdes de 5 a 10%, los rombos amarillos de un 10 a un 20%, y las estrellas rojas, por encima del 20% [9].



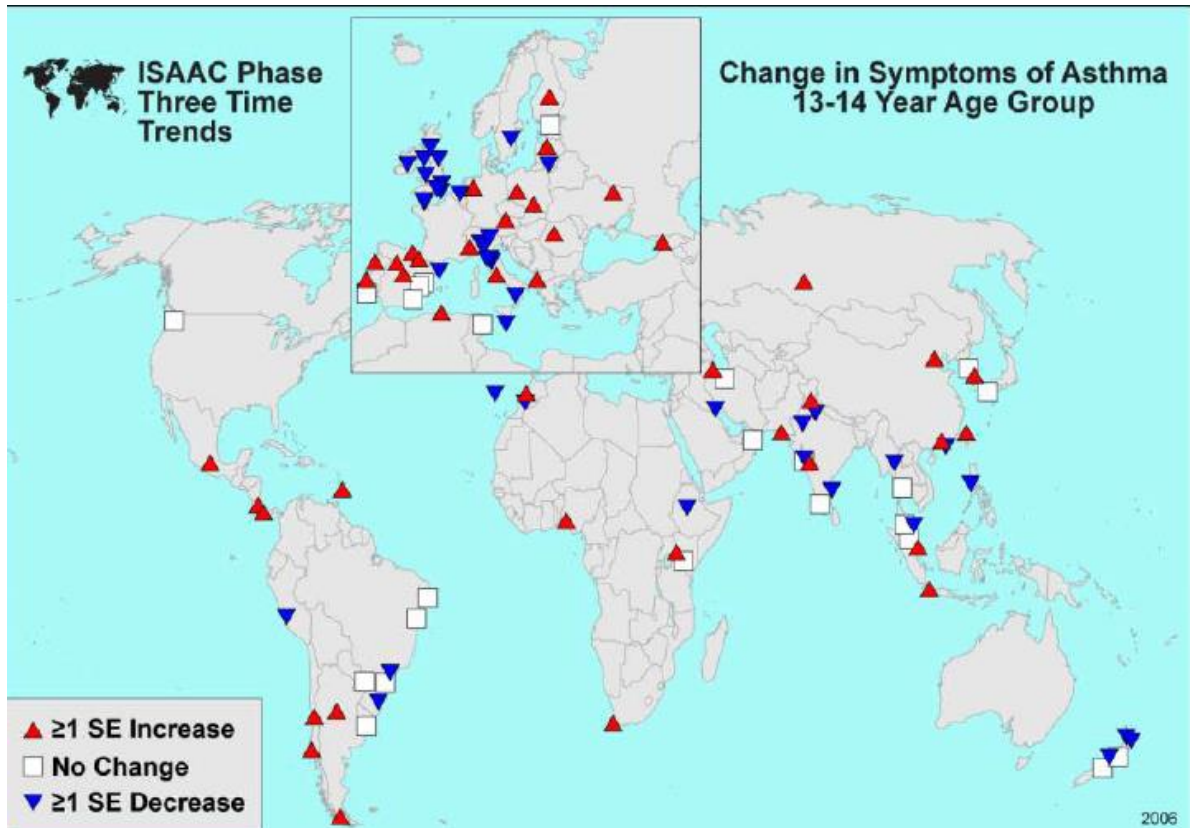
Globalmente, un 16.5% de los asmáticos nunca habían sido diagnosticados. Este infradiagnóstico era más llamativo en África (40.2%) y más bajo en países anglosajones (5.8%)[9].



**Figura 5:** Prevalencia de síntomas de asma grave de acuerdo con los resultados del cuestionario ISAAC en los niños de 6 a 7 años. Los cuadrados azules representan una prevalencia de menos de 2.5%, los círculos verdes de 2.5 a 5%, los rombos amarillos de un 5 a un 7.5%, y las estrellas rojas, por encima del 7.5% [9].

El estudio fase III, con un mayor número de participación de centros y de países (798.685 adolescentes de 233 centros procedentes de 97 países; y 388.811 niños de 144 centros procedentes de 61 países [11]), volvió a mostrar variaciones en la prevalencia mundial de asma. Generalmente estas variaciones de prevalencia son más marcadas entre países que entre regiones de un mismo país. Las mayores diferencias entre países las encontramos entre Costa Rica (prevalencia 37.6%) e India (2.4%) en el grupo de 6-7 años; y entre Nueva Zelanda (32.6%) y Tibet, en China (0.8%) en el grupo de edad de 13-14 años [11]. Esto también es aplicable a la aparición de síntomas de asma grave, cuyas prevalencias varían entre 16-20.3% y 1.1% en estos mismos países, respectivamente. Por otro lado, los patrones de distribución de asma grave pueden traducir que la enfermedad sea clínicamente más importante en países con menos

recursos. Esto coincide con el hecho de que a pesar de que las prevalencias de asma tienden a ser mayores en países más desarrollados, hay una menor proporción de aparición de síntomas de asma grave. Puede haber varias razones que expliquen esta distribución. En primer lugar, es más probable que los cuidados y tratamiento del asma en países con menos recursos sea más pobre, a pesar de que parece que el tratamiento subóptimo del asma es algo muy generalizado [10,12]. En segundo lugar, puede haber menos conciencia de que las sibilancias sean un síntoma de asma. Esto parece concordar con el hecho de que en los países menos desarrollados se encontrara un mayor infradiagnóstico entre los asmáticos con síntomas frecuentes de asma grave, siendo a su vez estos pacientes más numerosos en estos países. Además, es más probable que este tipo de pacientes reciban un tratamiento inadecuado y entren en una espiral de mal control de su enfermedad. En tercer lugar, las diferencias entre niveles de exposición a factores ambientales como la contaminación del aire y los agentes infecciosos, también puede contribuir a la mayor gravedad de asma en estos países. Esto también explicaría la tendencia a la disminución de prevalencia en países que inicialmente tenían tasas de prevalencia más elevadas, con incrementos en las prevalencias de países menos desarrollados, que partían de una menor prevalencia [13,9].



**Figura 6:** Variaciones en la prevalencia de asma comparando los datos de las fases I y III del estudio ISAAC. Los triángulos rojos representan incremento de prevalencia en  $\geq 1$  desviaciones estándar (DE). Los cuadrados blancos indican que no ha habido cambios significativos de prevalencia. Los triángulos azules invertidos indican disminución de prevalencia de asma  $\geq 1$  DE [9].

El estudio ISAAC fase III confirmó que las prevalencias más elevadas siguen registrándose en los países anglosajones y latinoamericanos, al igual que confirma el gradiente Norte-Sur existente en Europa. Destacar una baja prevalencia significativa encontrada en México, que contrasta con el resto del sur del continente. Por otro lado, la aportación de nuevos centros en África demostró que la prevalencia de asma (sobre todo asma grave) en estos países es elevada. Algunos centros de Asia-Pacífico en Vietnam y Sri Lanka han demostrado tasas de prevalencia elevadas, a pesar de que el subcontinente Indio y Asia-Pacífico, sigan siendo globalmente zonas de baja prevalencia. Especial interés despiertan las diferencias de factores ambientales (dieta, contaminación) encontradas en distintas regiones de China, con zonas de baja prevalencia como el Tíbet, que contrastan con otras de elevada prevalencia, como Hong Kong [13,9].

## 1.5.2 PREVALENCIA DE RINOCONJUNTIVITIS.

La rinoconjuntivitis es un problema muy frecuente en la infancia que afecta a países de todo el mundo. En la fase I del estudio ISAAC, la prevalencia de los síntomas de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos variaba del 3.2% al 66.6% en el grupo de edad de 13-14 años [14]. De la misma manera que ocurría en el asma, existen variaciones de prevalencia entre países; así como entre regiones de un mismo país. Se sigue cumpliendo en el caso de esta enfermedad la tendencia a la estabilización de los síntomas en países más desarrollados, con aumento de prevalencia observado en los menos desarrollados. Se ha visto, además, que en estos últimos existe una relación más intensa entre la atopia y la rinoconjuntivitis [15]. Estas variaciones se han intentado achacar a las diferencias de clima o de vegetación entre regiones. Parece que, efectivamente, factores climáticos (temperatura, humedad, presión atmosférica) parecen influenciar estos cambios de prevalencia [16]. En cuanto a la importancia que juega la exposición ambiental a pólenes en países desarrollados, aquellos presentes de forma estacional se asociaban a un 36% de síntomas de rinoconjuntivitis, mientras que aquellos presentes de forma perenne; a un 25%. En países en vías de desarrollo, estos porcentajes suponían un 12.6 y 1.3% respectivamente. La fracción de síntomas de rinitis sin conjuntivitis fue mucho más baja para cualquier tipo de polen en países desarrollados y en países en vías de desarrollo (4 y 0.6%). Por tanto, aunque el papel predominante de los pólenes estacionales queda claro, y es importante en países desarrollados; el papel de los pólenes perennes no parece tan distinto en unos países y otros. Esto podría indicar la ausencia de relevancia de los pólenes en relación con los síntomas de rinitis en los países en vías de desarrollo. Otro tipo de sensibilizaciones podrían estar cobrando más importancia (sensibilizaciones a ácaros, por ejemplo); o quizá otras causas no relacionadas con la atopia [17,15].

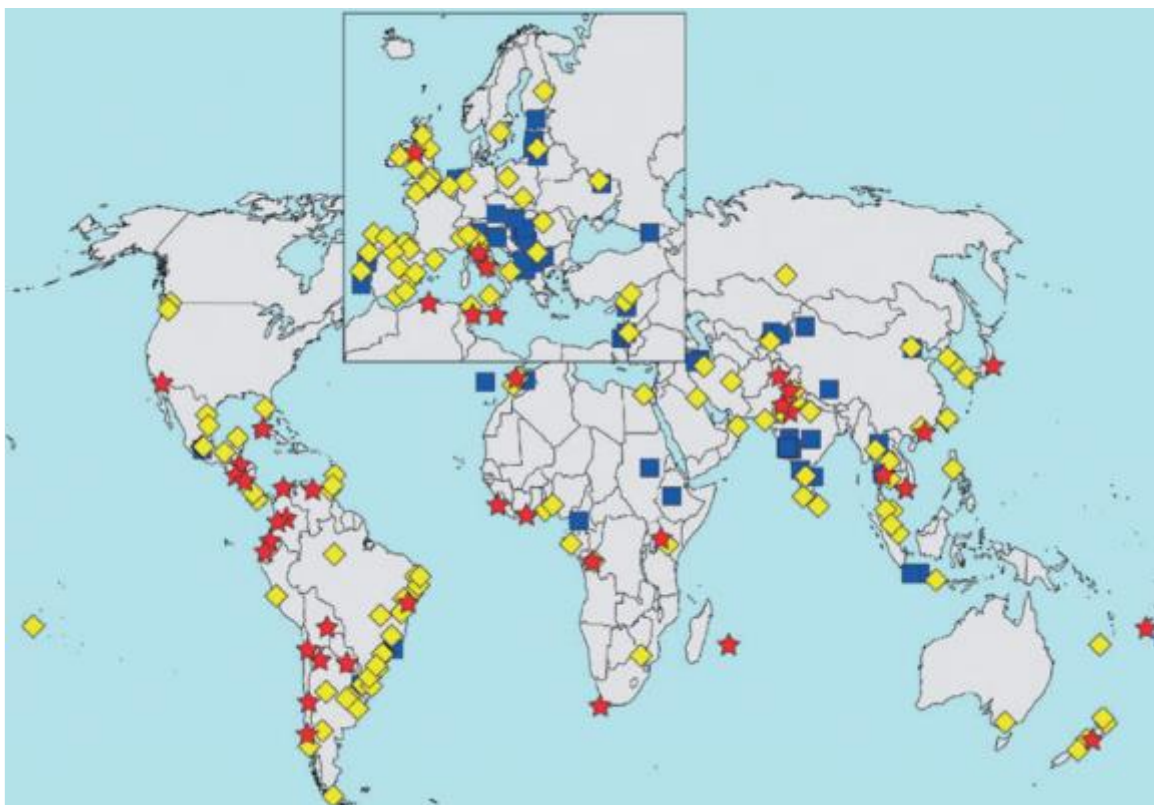
### 1.5.2.1 GRUPO DE 13 A 14 AÑOS.

El estudio ISAAC fase III incluyó a 670.000 adolescentes de 232 centros en 97 países [11]. Los resultados mostraron una prevalencia global de síntomas de rinoconjuntivitis del 14.6% en el grupo de edad de 13 a 14 años. Sin embargo, los valores variaban entre países desde un 1% en regiones de India, hasta un máximo de un 45.1% en una localización de Paraguay. Las tasas más elevadas se encontraron en África (18%), con la excepción del norte del continente; y en América

Latina (17.3%). Se constataron tasas altas en regiones más localizadas de Asia como Ho Chi Minh, Vietnam (24.4%), Bangkok, Tailandia (23.9%), Hong Kong (22.6%) y Tochigi, Japón (21.5%); en zonas del este del Mediterráneo como Islamabad, Pakistán (27.8%) o Malta (20.9%); y en el subcontinente Indio en Bikaner, Jaipur y Ludhiana, India (21.2%, 20% y 23.6%, respectivamente). Por último, tasas por encima del 20% se localizaron también en Oceanía en Suva, Fiji (23.5%), Wellington, Nueva Zelanda (23.2%) y Apia, Samoa (21.2%), así como en Europa Occidental: Roma y Siena, Italia (22.2% y 20% respectivamente) y en la isla de Man (20.2%).

Las tasas más bajas de prevalencia se hallaron en el norte y este de Europa (9.2%), donde en ningún caso se superó una prevalencia del 20%. Las mayores variaciones de prevalencia dentro del mismo país se encontraron en Marruecos (8.3–28.1%), Italia (9.3–22.2%), México (7.1–28.1%), Tailandia (9.1–23.9%), Brasil (7.8–21.1%) e India (1.0–23.6%).

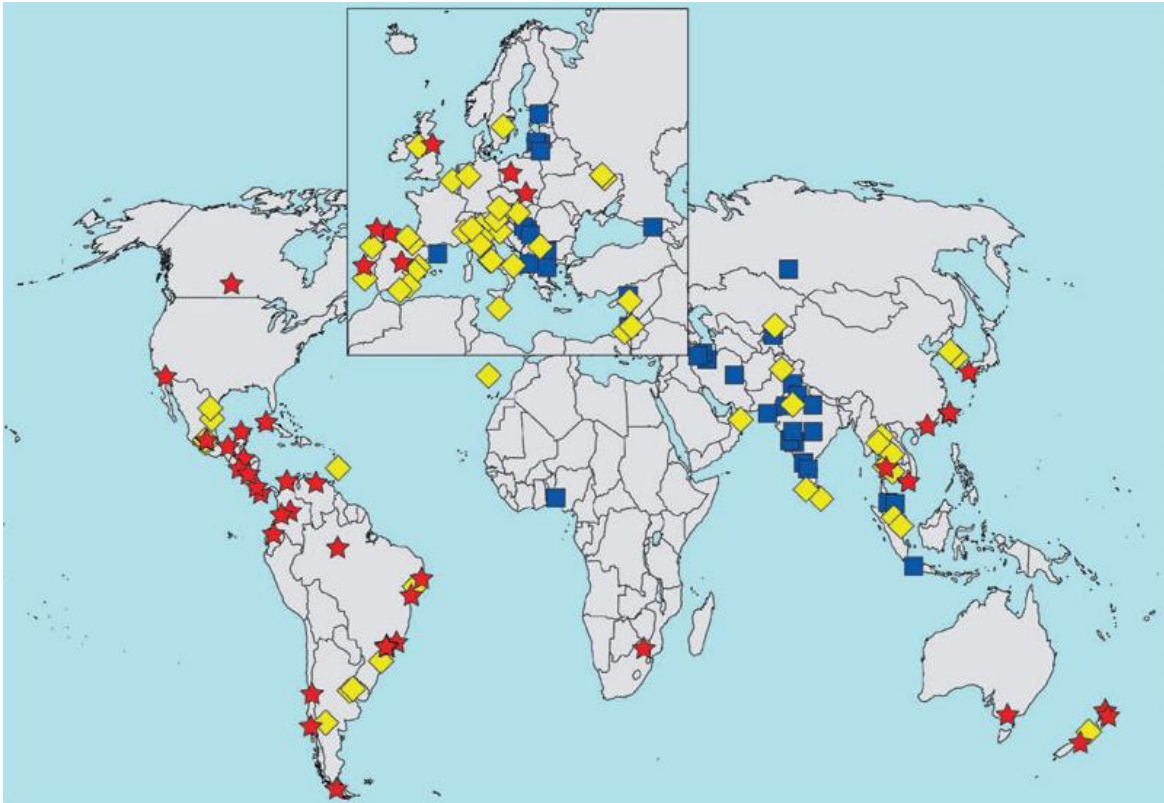
Las cifras más elevadas de síntomas graves de rinoconjuntivitis pertenecen, dentro de los países mencionados anteriormente, a aquellos con menos recursos económicos. Las variaciones de prevalencia en este caso también se hicieron patentes, con cifras que oscilaban entre el 0.4 % en Europa Occidental y el 2.1% en África [15].



**Figura 7:** Prevalencia de rinoconjuntivitis de acuerdo con los resultados del cuestionario ISAAC fase III en los niños de 13 a 14 años. Los cuadrados azules representan una prevalencia de menos de <10%, los rombos amarillos de un 10 a un 20%, y las estrellas rojas, por encima del 20% [15].

#### 1.5.2.2 GRUPO DE 6 A 7 AÑOS.

El estudio ISAAC fase III incluyó a 388.811 niños de 144 centros en 61 países [11]. La prevalencia media de síntomas de rinoconjuntivitis en este grupo de edad, según el estudio ISAAC fase III fue de un 8.5%. Las variaciones encontradas oscilaban entre el 4.2% en el subcontinente Indio y el 12.7% en América Latina. También en este grupo de edad encontraron las menores prevalencias de síntomas graves en Europa Occidental (0.2%); y las mayores en África (1.2%), ambas algo inferiores a las encontradas en el grupo de edad de 13 a 14 años.



**Figura 8:** Prevalencia de rinoconjuntivitis de acuerdo con los resultados del cuestionario ISAAC fase III en los niños de 6 a 7 años. Los cuadrados azules representan una prevalencia de menos de <10%, los rombos amarillos de un 10 a un 20%, y las estrellas rojas, por encima del 20% [15].

En ambos grupos de edad había correlación significativa entre síntomas actuales de rinoconjuntivitis y síntomas graves. En general, al igual que ocurre con el asma, la prevalencia era superior en países anglosajones, sobre todo en el grupo de menor edad. Estas diferencias podrían deberse a factores ambientales; o al hecho de que los cuestionarios de prevalencia fueron entregados en otros idiomas.

En cuanto a la comorbilidad con asma y/o dermatitis atópica, ésta es especialmente llamativa en África y América Latina en el grupo de mayor edad [15].

### 1.5.3 PREVALENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA.

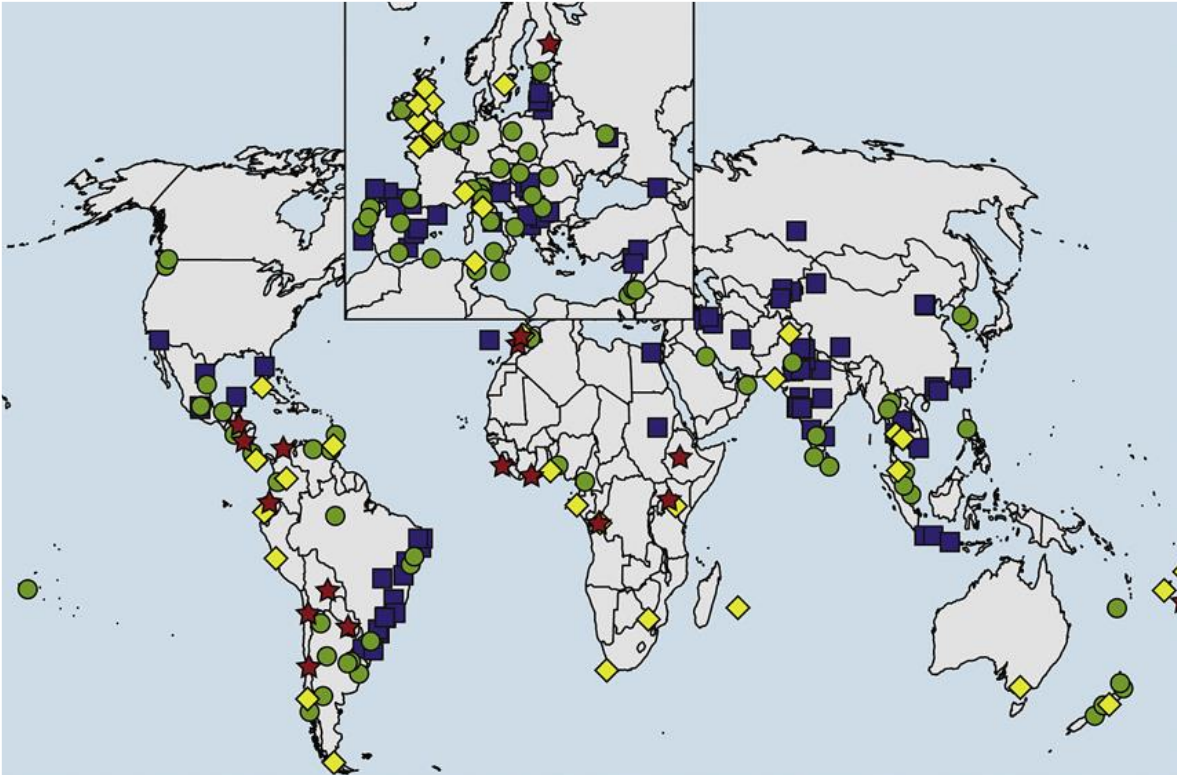
El estudio ISAAC fase III incluyó datos de 663.256 adolescentes de 230 centros en 96 países y 385.853 niños de 143 centros en 60 países [11]. La prevalencia de dermatitis atópica varió entre un 0.9% a un 22.5% en el grupo de edad de 6 a 7 años, y de un 0.9% a un 22.5% en el grupo de edad de 13 a 14 años. Estos resultados muestran variaciones con respecto a la prevalencia encontrada en la fase I del estudio ISAAC, con una cobertura de población de menos de la mitad que la fase III. Comparando las prevalencias obtenidas en los mismos centros en una y otra fase, en el grupo de edad de 6 a 7 años se observó un aumento de los síntomas de dermatitis atópica (de un 6.1% a un 7.9%), a excepción del norte de Europa y Europa Occidental y Oriental. Para el grupo de edad de 13 a 14 años esto no se cumplió, con una disminución de la prevalencia global según los datos obtenidos en ambas fases (de un 8.8% a un 7.3%). Los datos de la última fase, por tanto, ponen de manifiesto a la tendencia en la uniformidad de las prevalencias globales de ambos grupos de edad [11].

#### 1.5.3.1 GRUPO DE 13 A 14 AÑOS.

La prevalencia de dermatitis atópica en este grupo de edad varió entre el 0.2% en China, y el 24.6% en Colombia, con una variación en la prevalencia de síntomas graves del 0.0% en Vietnam, al 5.8% en Marruecos. Las prevalencias más elevadas se registraron con más frecuencia en centros de África y Oceanía, con prevalencias más bajas en el subcontinente Indio y en el norte de Europa y Europa Occidental, entre ellos los centros localizados en España. Esta distribución se cumple también cuando la prevalencia se limita a sintomatología grave. Las mayores variaciones de prevalencia entre regiones tuvieron lugar en Oceanía y subcontinente Indio [11].

En cuanto a las diferencias por sexos, los varones mostraron una mayor tendencia a la disminución de los síntomas de dermatitis atópica. Una de las posibles explicaciones para esto son los cambios en la interacción individuo-ambiente que se hacen más patentes en esta etapa de madurez; o incluso un sesgo de clasificación (pendientes de níquel de uso predominante en las mujeres que actúan como irritante en la dermatitis de contacto[18]).



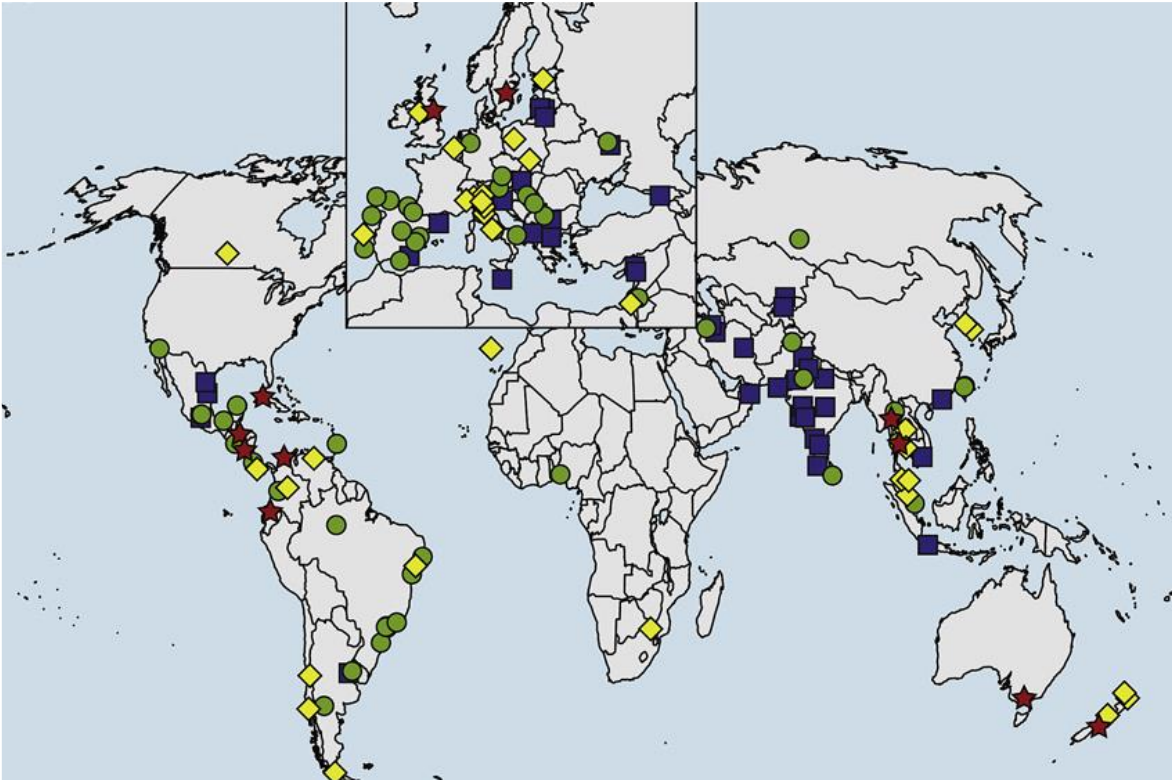


**Figura 9:** Prevalencia de síntomas de dermatitis atópica de acuerdo con los resultados del cuestionario ISAAC fase III en los niños de 13 a 14 años. Los cuadrados azules representan una prevalencia de menos de 2.5%, los círculos verdes de 2.5 a 5%, los rombos amarillos de un 5 a un 7.5%, y las estrellas rojas, por encima del 7.5% [18].

### 1.5.3.2 GRUPO DE 6 A 7 AÑOS.

La prevalencia de síntomas de dermatitis atópica en este grupo de edad varió entre en 0.9% en India y el 22.5% en Ecuador. Los síntomas graves variaron su prevalencia de un 0.0% en China, Ucrania o India, a un 4.9% en Cuba. Las prevalencias más elevadas se registraron fundamentalmente en centros de Oceanía, con hincapié en uno de los centros de Reino Unido que presentó asimismo una prevalencia por encima del 15%. Las prevalencias más bajas se hallaron en subcontinente Indio, Europa Oriental, Occidental (Mediterráneo, incluyendo los centros españoles) y el norte de Europa. Se encontró distribución muy semejante en el caso de síntomas graves, que se presentaban con mayor frecuencia en los centro de Oceanía y Latinoamérica. Las mayores variaciones de prevalencia entre regiones tuvieron lugar en Oceanía y subcontinente Indio [18].

En el caso de diferencias por sexo, los varones presentaron una prevalencia ligeramente inferior en el caso de síntomas actuales, sin diferencias cuando se comparó sintomatología más grave [18].



**Figura 10:** Prevalencia de síntomas de dermatitis atópica de acuerdo con los resultados del cuestionario ISAAC fase III en los niños de 6 a 7 años. Los cuadrados azules representan una prevalencia de menos de 2.5%, los círculos verdes de 2.5 a 5%, los rombos amarillos de un 5 a un 7.5%, y las estrellas rojas, por encima del 7.5% [18].

En resumen, podríamos decir que la mayor aportación de la fase 3 del estudio ISAAC sería elevada prevalencia de síntomas de dermatitis atópica hallada en Latinoamérica, junto con otras áreas como el sudeste asiático. A pesar de ello, existen leves variaciones en los centros en los que se localizaron prevalencias emergentes en uno y otro rango de edad.

## 1.5.4 SITUACIÓN EN ESPAÑA.

### 1.5.4.1 ASMA

El estudio ISAAC en sus últimos años (Fase III, años 2001-2002), estudió a más de 28.000 niños con edades comprendidas entre los 6-7 años y más de 31.000 adolescentes de 13-14 años, en diez áreas de la geografía española: A Coruña, Asturias, Barcelona, Cartagena, Castellón, Madrid, Pamplona, San Sebastián y Valencia. Estas áreas podrían dividirse por sus características geofísicas en 3 grandes espacios: costa norte y noroeste del Atlántico, costa este Mediterránea; y área del interior de la Península. Con ello ya podríamos hacernos una idea del patrón geográfico característico de cada lugar, aunque aún careceríamos de datos procedentes de áreas como el sur de la península y los archipiélagos balear y canario [19].

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Para la presencia de sibilancias en los 12 meses previos, las variaciones oscilaban entre el 7.1 y el 12.9% en el grupo de 6-7 años; y entre el 7.1 y 15.3% en el grupo de adolescentes. Los niños que más riesgo presentaron, fueron los de A Coruña y Bilbao (OR 1.96; IC 95% 1.55-2.33 y OR 1.83; IC 95% 1.54-2.18; respectivamente) y los adolescentes de A Coruña y Asturias (OR 2.38; IC 95% 2.04-2.79 y OR 2.37; IC 95% 2.03-2.77; respectivamente [19]). Las poblaciones menos afectadas fueron a Castellón y Pamplona. De hecho, se comprobó una fuerte correlación en las prevalencias de sibilancias recientes de cada área geográfica ( $r=0.72$ ) [19]. Resultó de interés también cómo estas variaciones geográficas que mostraban mayores prevalencias en la costa norte y noroeste del Atlántico, se establecían desde la primera infancia (grupo de 6-7 años), con un incremento discreto en la adolescencia. Esta hipótesis se ve apoyada por otro estudio independiente llevado a cabo en Cantabria con el mismo método, que encontró prevalencias entre adolescentes muy similares [20].

En el centro de Cartagena concretamente, se obtuvieron datos de 300 niños de 6-7 años con prevalencias de sibilancias en los 12 meses previos de 11.1% (IC 95% 9.9-12.3%) y de 9.9% (IC 95% 8.9-11.1), en el grupo formado por 283 niños de 13-14 años [19].

#### 1.5.4.2 RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA.

La fase III del estudio ISAAC estudió la prevalencia de síntomas de rinoconjuntivitis en ocho áreas de la geografía española. La prevalencia por área de los síntomas de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos, en niños de 6 a 7 años fue de: 4.3% en Barcelona, 6.6% en Castellón, 7% en Pamplona, 8% en Valencia, 8.7% en Cartagena, 9.2% en Bilbao, 10.6% en Asturias y 11.8% en Madrid [21]. Al comparar las fases I y III del ISAAC, se observaron aumentos significativos de los síntomas, siendo los centros de Madrid, Castellón y Valencia los que mayor incremento de porcentaje de prevalencias mostraron. Por último, comentar que se detectaron dos patrones de presentación estacional de los síntomas: uno en primavera en los centros de Madrid y Valencia; y otro otoñal en el resto de centros. Esto parece estar en correspondencia con las estaciones de polinización de la península Ibérica, así como con la presencia de ácaros de polvo en la costa y el interior [21].

En el caso del grupo de edad de 13 a 14 años, las prevalencias por áreas fueron: 10.8% en Barcelona, 14.4% en Valencia, 15.3% en Bilbao, 16.5% en Castellón, 16.9% en Pamplona, 17.6% en Cartagena, 19.2% en Asturias y 21.2% en Madrid. En todos los casos de este grupo de edad, las niñas presentaron prevalencias significativamente mayores que los niños [22]. Tras comparar las fases I y III del ISAAC, se encontró una disminución significativa de los síntomas de rinoconjuntivitis en Barcelona y Bilbao; con estabilización en Cartagena y Valencia, e incremento en el resto de centros. Cartagena y Madrid mostraron las mayores relaciones de prevalencia, con relación a Barcelona (1.58; IC95% 1.40-1.77 y 1.53; IC95% 1.39-1.70, respectivamente [22]).

#### 1.5.4.3 DERMATITIS ATÓPICA.

Las tasa global de prevalencia en niños de 6-7 años de síntomas de dermatitis atópica (DA) en los centros españoles de la fase III del ISAAC fue de 5.9% [23]. Sin embargo, cuando se trataba de diagnóstico clínico realizado por un médico, la prevalencia global era de un 15.3% [24]. Las mínimas prevalencias fueron obtenidas en Barcelona con un 12.4%. Esta prevalencia aumentó en Valencia, Asturias y San Sebastián (prevalencias de 15.0%, 15.3% y 18.7% respectivamente). En Cartagena la prevalencia de DA según criterio médico fue de 15.2% en niños y de 12.8% en niñas, mostrando las prevalencias más bajas, después de Barcelona.

Este patrón de diferencia de prevalencias entre el norte del país y el área mediterránea se ha intentado relacionar con la dieta. En el estudio de Morales-Suárez de 2007 [24] se observa una mayor ingesta de leche, cereales, carne, yogur, arroz y pasta; en zonas del noroeste en comparación con el área mediterránea. A pesar de esto, no se observó un mayor riesgo de DA en los niños que consumían estos alimentos. En un estudio posterior se determinó que la leche, mantequilla y frutos secos, estaban negativamente relacionadas con la DA [23]. Por otro lado no se encontró relación positiva con el consumo de pescado o marisco; y tampoco con el consumo de verduras.

Se creó una puntuación para relacionar dieta mediterránea y DA [25], sin encontrarse una relación protectora. Ciertamente es que en estudios previos esta puntuación elevada habría sido reconocida como un factor protector frente a asma en niñas, debido a su poder antioxidante [25].

#### 1.5.5 FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES DE ATOPIA.

Se conoce la existencia de factores que condicionan la manifestación del asma, siendo estos tanto factores genéticos como factores ambientales. Ambos factores influyen en la gravedad y persistencia de la enfermedad. Los episodios de asma pueden ser desencadenados o agravados por: infecciones respiratorias, ejercicio, aeroalérgenos, irritantes químicos como el tabaco, entre otros; consumo de determinados fármacos, humedad, exposición a mascotas. Hay otros factores que han sido mencionados como protectores frente al asma: lactancia materna o dieta adecuada. Veamos con más detalle la evolución de algunos de estos factores de riesgo identificados:

##### 1.5.5.1 FACTORES DE RIESGO:

###### **1.5.5.1.1 Factores Genéticos**

Los casos de asma a menudo tienden a acumularse en una misma familia. Se ha visto que los gemelos monozigóticos tienen más probabilidad de ser ambos asmáticos que los gemelos bizigóticos. Sin embargo sólo un 50% de los gemelos monozigóticos comparten la condición asmática. Esto pone de manifiesto la importancia de factores tanto

genéticos como no genéticos en el desarrollo de esta enfermedad. Por otro lado, se han identificado una serie de polimorfismos que influyen el riesgo de asma en niños. Estas variantes genéticas se encuentran con frecuencia en poblaciones europeas, y su valor predictivo de asma es débil [26]. Todo ello nos lleva a plantearnos lo siguiente: los factores genéticos no parecen explicar las variaciones en las tendencias de la prevalencia en los distintos países (el aumento de prevalencia en los países más desarrollados con tendencia a la estabilización, o el incremento en los países menos desarrollados). Su importancia tampoco que ve apoyada cuando se observa el efecto de la migración sobre la prevalencia de asma que se comenta más adelante en este mismo capítulo. Hoy en día, por tanto, la búsqueda de las causas ambientales toma un papel principal, mientras que el estudio de la interacción entre genética y ambiente mantendrá su importancia en un segundo plano [27].

#### **1.5.5.1.2 Paracetamol**

El uso de paracetamol en el primer año de vida se ha asociado en el pasado con un incremento del riesgo de presentar síntomas de asma. Además, su consumo en el presente mostraba una asociación dosis-dependiente con el riesgo de presentar síntomas de asma. El estudio ecológico ISAAC fase I (1991-1998), encontró asociación positiva entre la prevalencia de síntomas de asma y las ventas de paracetamol en los países participantes en el estudio [8]. De la misma manera, se ha asociado a un incremento del riesgo de síntomas de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica [28]. El mecanismo fisiopatológico se produciría cuando los neumocitos tipo II expuestos a paracetamol sufrirían una disminución de los niveles de glutatión [29], aunque este efecto cuantitativo sobre el pulmón aún no ha sido demostrado, ya que otros factores como el ayuno, también pueden favorecer la reducción de glutatión sin llegar a suponer un daño pulmonar [30,28].

Los datos de la fase III del estudio ISAAC recogidos en 73 centros de 31 países [11], revelaron que en el grupo de edad de 6-7 años el uso de paracetamol en el primer año de vida se asociaba a un riesgo aumentado de síntomas de asma (OR 1.46 [95% IC 1.36-1.56]) [31]. El uso presente de paracetamol estaba asociado con un aumento de riesgo de

síntomas de asma de manera dosis-dependiente (OR 1.61 [95% IC 1.46-1.77]) y (OR 3.23 [95% IC 2.91-3.60]) para el uso de dosis medias o elevadas comparadas con su ausencia de uso, respectivamente. El consumo de paracetamol se asoció de forma similar al riesgo de síntomas de asma grave, con riesgos atribuibles entre un 22% y un 38%. Además se asoció con síntomas de rinoconjuntivitis y de dermatitis atópica. En el análisis que incluyó a la población entre 13-14 años procedente de 113 centros en 50 países, el consumo reciente de paracetamol se asoció con un incremento de riesgo de síntomas presentes de asma, de una forma también dosis-dependiente (OR 1.43 [95% IC 1.33-1.53] y OR 2.51 [95% IC 2.33-2.70] para dosis medias y elevadas comparadas con su no uso, respectivamente) [32].

A pesar de los datos anteriores, existe un creciente acuerdo de que la hipótesis de la exposición a paracetamol en el primer año de vida como causa de asma es falsa. Esta asociación aparente parece más causada por la confusión por la indicación del medicamento durante las infecciones respiratorias que suelen desencadenar el broncoespasmo [26,33]. De hecho, hoy en día no se recomienda reemplazar el paracetamol como antitérmico en este grupo de pacientes [34].

#### **1.5.5.1.3 Antibióticos**

El empleo de antibióticos en el primer año de vida se ha asociado previamente a un incremento del riesgo de síntomas presentes de asma (sibilancias en los 12 meses previos). Se asoció además con el aumento de riesgo de padecer algún episodio de sibilancias durante la vida, y con la gravedad de los síntomas de asma [34,35]. No se encontró una asociación tan fuerte en el caso de antibióticos y síntomas de rinoconjuntivitis y/o dermatitis atópica [33]. El estudio ISAAC fase III, que exploró datos de 71 centros en 29 países [11], concluyó una asociación entre el uso de antibióticos en el primer año de vida y un riesgo incrementado de síntomas presentes de asma (sibilancias en el año previo) con una OR 1.70 [95% IC 1.60-1.80]. Se encontraron resultados semejantes en el caso de riesgo de síntomas de asma grave (OR 1.94 [95% IC 1.83-2.06]) o riesgo de síntomas presentes de rinoconjuntivitis (OR 1.56 [95% IC 1.46-1.56]) o dermatitis atópica (OR 1.58 [95% IC 1.33-1.51]) [36]. Este hecho entra en concordancia con la “teoría higienista”, que sugiere que crecer en un ambiente más higiénico, con menos exposición

microbiana, puede incrementar el riesgo de respuestas inmunológicas atópicas (respuesta Th2), y por tanto favorecer el desarrollo de asma [35].

Sin embargo, tras revisar los estudios que apoyan esta asociación, parece que se llega a la misma conclusión que con el paracetamol: la confusión producida por la indicación sería la causa de la asociación y no el efecto del antibiótico en sí mismo [26,34]. De hecho, en este caso, el estudio ecológico ISAAC fase I, no encontró asociación entre la prevalencia de síntomas de asma y el consumo de antibióticos [8].

#### **1.5.5.1.4 Infecciones**

Los episodios de asma son con frecuencia desencadenados por infecciones respiratorias virales tales como las producidas por Rinovirus y otros causantes de infecciones de vías aérea superior [1,2]. De hecho, hay muchos factores de riesgo relacionados de forma indirecta con este hecho: la asistencia a guardería, el número de hermanos convivientes, etc [37]. Se ha visto que el papel de estas infecciones en las exacerbaciones de asma es superior al que producen otros factores como la contaminación [38].

Se conoce la importancia de tener una infección respiratoria de vías altas durante el primer año de vida, ya que juega un papel esencial en el inicio o mantenimiento de los episodios de asma del lactante. Las sibilancias producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS) son predictores del desarrollo de asma, disminución de la función pulmonar y un aumento de hiperrespuesta bronquial en escolares. El resto de virus que causan el resfriado común también tienen su papel en las exacerbaciones de asma a cualquier edad [26].

#### **1.5.5.1.5 Contaminación por Tráfico**

Se sabe que la contaminación ambiental es desencadenante de asma [33], pero si se trata de un factor causante o no, ya es algo cuestionado. La contaminación atmosférica es uno de los contribuyentes a este estímulo ambiental [39]. La frecuencia del tráfico de



camiones en la calle del domicilio familiar se ha asociado con la prevalencia de síntomas tanto de asma, como de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, con una relación exposición-respuesta positiva. A mayor exposición declarada, se declara también aumento de síntomas en muchas localizaciones del mundo; lo que debe llevarnos a investigar este incremento de la exposición a la contaminación producida por el tráfico en los niños de todo el mundo. El estudio ecológico ISAAC fase I sí encontró asociación positiva entre la prevalencia de síntomas de asma y la contaminación por tráfico [8]. La fase III del estudio ISAAC concluyó una asociación positiva entre la frecuencia de tráfico de camiones en la calle del domicilio y a prevalencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, con una relación directamente proporcional [40]. La OR para “sibilancias actuales” y “tráfico casi todo el día” comparado con “nunca” fue de 1.35 [95% IC 1.23-1.49] en el caso de los adolescentes; y OR de 1.35 [95% IC 1.222-1.48] en el caso de la población de 6-7 años [11] .

Se han identificado varios mecanismos mediante los cuales la contaminación de este tipo puede contribuir al desarrollo y las exacerbaciones de asma: el daño por estrés oxidativo, la remodelación de la vía aérea, los mecanismos inflamatorios y las respuestas inmunológicas; que pueden favorecer la sensibilización a alérgenos. Es posible que cambios genéticos que regulan estos mecanismos puedan conferir un aumento de susceptibilidad al desarrollo de asma o exacerbaciones tras la exposición a contaminantes aéreos. Dado que algunos de estos contaminantes producen estrés oxidativo, es importante tener en cuenta la habilidad de las defensas antioxidantes para combatir el exceso de radicales de oxígeno generados en los pulmones como respuesta a esta exposición. Dicha respuesta puede ser clave en el riesgo de efectos adversos producidos por la contaminación aérea. De hecho, enzimas antioxidantes como la glutatión-S-transferasa, pueden producir cambios en la respuesta inflamatoria. Por último, los contaminantes procedentes del tráfico han demostrado también la capacidad de afectar a las células T-reguladoras, suprimiendo su funcionamiento; así como la cooperación en el favorecimiento de una respuesta Th2 [41] .

Se postula que una de las causas del incremento de prevalencia de asma en países menos desarrollados ha sido la rápida urbanización y deficiente control de polución que se produce en ellos [39].

#### **1.5.5.1.6 Contaminación Aérea**

Los datos recogidos en adolescentes de 128 centros en 28 países durante la fase III del estudio ISAAC estimó un cambio medio en los niveles de la prevalencia de asma en 100 niños por cada incremento de 10% en los niveles de  $PM_{2.5}$  y  $NO_2$ , fue de 0.043 [95% IC 0.139-0.053] y 0.017 [95% IC 0.030-0.064], respectivamente [42]. Para el ozono, el cambio estimado de prevalencia por partes por billón por volumen fue de 0.016 [95% IC 0.234-0.001]. Se encontraron resultados semejantes para la población de 6-7 años de 83 centros en 20 países, que no fueron significativos.

Para el grupo de 13-14 años, el cambio en los niveles de prevalencia de asma a lo largo del tiempo (de la fase I a la fase III del estudio ISAAC) por 100 niños por cada incremento de 10% en los niveles de  $PM_{2.5}$  y ozono, fue de 0.139 [95% IC 0.347-0.068] y 0.171 [95% IC 0.275-0.067], respectivamente [11].

#### **1.5.5.1.7 Animales de Granja**

En el estudio ISAAC fase III, la exposición temprana a animales de granja se asoció a la presencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, especialmente en países más desfavorecidos. En estos países las exposiciones a animales de granja durante el primer año de vida y durante el embarazo (OR 1.27 [95% IC 1.12-1.44] y OR 1.38 [95% IC 1.21-1.58], respectivamente), eran significativamente superiores a las correspondientes a países más favorecidos (OR 0.96 [95% IC 0.86-1.08] y OR 0.95 [95% IC 0.84-1.08], respectivamente) [40].

Sin embargo, hay otros estudios que contrastan esta afirmación, mostrándose prevalencias más bajas en países cálidos con mayor número de niños expuestos a animales de granja. Estos niños además presentaban menos alergias, lo cual no tiene por qué estar relacionado con la prevalencia de asma. Tampoco se ha explicado el supuesto mecanismo

biológico por el que la exposición a animales de granja podría proteger de las alergias, aunque se postula que el contacto con una mayor diversidad microbológica podría ser la causa subyacente [26].

#### **1.5.5.1.8 Mascotas: Perros y Gatos.**

El estudio fase III del ISAAC encontró entre los escolares una asociación entre síntomas presentes de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica y exposición al gato durante el primer año de vida (OR 1.17 [95% IC 1.08-1.29], OR 1.13 [95% IC 1.05-1.23] y OR 1.38 [95% IC 1.26-1.52], respectivamente); con mayor importancia de este hecho en aquellos países más desfavorecidos. La población de adolescentes mostró asociación entre prevalencia de síntomas de estas enfermedades, tanto en países más favorecidos y más desfavorecidos, y la exposición a gato y perro. Se encontraron menores OR para exposición única a perros, en comparación con exposición única a gatos, que además se asoció a mayor riesgo de dermatitis atópica [40]. Otro análisis global de la exposición determina finalmente una escasa fuerza de asociación en el caso de exposición única a perro, y una asociación entre exposición única a gato y dermatitis atópica [43].

Lo cierto es que la exposición a mascotas con pelo es poco común entre los niños asmáticos porque las familias alérgicas tienden a evitarlos, lo que hace que su estudio como factor de riesgo o protector sea complicado de evaluar [2]. En el caso de nuestro ambiente local (Cartagena, Lorca y Murcia), el estudio realizado a este respecto en una población de niños de entre 3 y 4 años demostró una asociación entre síntomas de asma y exposición a gato durante el primer año de vida [44].

#### **1.5.5.1.9 Contaminación Domiciliaria**

La exposición al humo del tabaco se ha considerado el contaminante domiciliario más importante en países desarrollados [2]. Este consumo, tanto por parte de la madre, como del padre, se ha asociado con un incremento de los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica; afectando a escolares y adolescentes [33]. Sin embargo, los síntomas de asma, tienen una mayor fuerza de asociación con la exposición

al humo del tabaco, que los síntomas de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica. Además, se ha encontrado una relación directamente proporcional entre síntomas de asma y cigarrillos/día [45].

Aunque ambos progenitores fumadores actúan como factores de riesgo, se ha visto que cuando la madre es fumadora el riesgo es mayor que en el caso de padre fumador. De hecho, este efecto es más importante cuando la madre fuma durante el primer año de vida de su hijo [2,46]. Por otro lado, el tabaquismo durante el embarazo se ha relacionado también con un bajo peso al nacimiento, que se considera otro posible factor de riesgo para la presentación de sibilancias [47].

El estudio ISAAC fase III, que recogió datos de 220.407 niños de 75 centros en 32 países y 350.654 adolescentes de 118 centros en 53 países; reveló en ambos grupos de edad una asociación entre el tabaquismo de ambos padres y el riesgo aumentado de síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica; a pesar de que la OR para síntomas de asma era superior al del resto de condiciones. Hay una clara relación dosis-dependiente en este último caso (1 a 9 cigarrillos al día, OR 1.27; 10-19 cigarrillos al día, OR 1.35; >20 cigarrillos al día, OR 1.56). No se demostró interacción alguna entre tabaquismo materno y paterno [45].

Dejamos ahora el tabaco a un lado para considerar otras formas de contaminación domiciliar. Por ejemplo, en países menos desarrollados la exposición a otros contaminantes como el humo de las cocinas o calefacciones que consumen combustible sólido en lugares poco ventilados, cobra su relevancia. Dado que hay un gran porcentaje de la población que cocina con fuego, este es un factor de riesgo modificable si esta asociación demuestra ser causal. Ésta se baraja como una de las causas que explican la diferencia de prevalencia entre Hispanoamérica y España. El uso de fuego en el hogar se ha asociado un incremento del riesgo de asma y episodios declarados de sibilancias en el año previo; con un efecto más marcado en la población escolar que en adolescentes. Sin embargo, el gas como combustible en la cocina, no se asocia ni a síntomas de asma ni a un mayor riesgo de presentar esta condición [2]. Los datos concretos del estudio ISAAC fase III, que incluyó 198.398 niños de 70 centros en 29 países, y 131.309 adolescentes de 108 centros en 47 países, son los siguientes: En ambos casos se estableció relación entre el uso

de fuego abierto para cocinar con un riesgo incrementado de asma (OR 1.78 [95% IC 1.51-2.10] y OR 1.20 [95% IC 1.06-1.37], respectivamente). Los datos tras el análisis multivariante final fueron OR 1.51 [95% IC 1.25-1.81] en la población de niños y, OR 1.35 [95% IC 1.15-1.58] en la de adolescentes [48].

Por último, comentar que la relación entre humedad y los hongos presentes en domicilio y asma es controvertida [33] ya que el número de niños asmáticos con alergia a hongos es bastante reducido. Tampoco queda claro qué papel jugaría la humedad como facilitador de infecciones respiratorias [2].

#### **1.5.5.1.10 Índice de Masa Corporal (IMC).**

Existe asociación entre obesidad y sobrepeso y síntomas de asma tras el análisis de datos de 76.164 niños de 29 centros en 17 países; y 201.370 adolescentes de 73 centros en 35 países (ISAAC fase III) [49]. No se encontró asociación entre peso por debajo de la normalidad y estas condiciones [26]. En cuanto al ejercicio físico, se han estudiado ambos extremos de actividad. Es cierto que el ejercicio físico vigoroso se asocia a síntomas de estas condiciones, pero únicamente en la población adolescente. Por otro lado, el hecho de ver la televisión durante más horas al día también produce un aumento en el riesgo de asma en niños, y de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica en adolescentes [49].

#### **1.5.5.1.11 Prematuridad y peso al nacimiento**

Hay evidencia previa de que la prematuridad se pueda asociar a hiperrespuesta bronquial y de la asociación entre peso >4500 g al nacimiento con el asma y sibilancias recurrentes [50]. Sin embargo, parece que las asociaciones previas entre bajo peso al nacimiento y asma se establecían por su colinealidad con la prematuridad. De hecho últimamente se ha determinado que la mejora en los parámetros de función pulmonar de los prematuros, independientemente de que hayan tenido o no displasia broncopulmonar, está más en relación con la ganancia de longitud que con la ganancia de peso [51].

Por otro lado, una curva de crecimiento cefálico por debajo de la normalidad en torno a la semana 11-18 de gestación, y una función pulmonar disminuida en la época de lactante se han asociado a sibilancias recurrentes de tipo no atópico [52]. En este sentido, el estudio ISAAC fase III con datos procedentes de 162.234 niños de 60 centros en 26 países sí que encontró que un bajo peso al nacimiento (<2.5 kg) se asociaba a mayor riesgo de síntomas de asma (sibilancias actuales), con OR de 1.20 [95% IC 1.12-1.30] [53]. No se encontró asociación entre peso >4500 g y síntomas de asma, rinoconjuntivitis o dermatitis atópica.

#### **1.5.5.1.12 Renta per Cápita**

El estudio ISAAC puso de manifiesto que aquellos centros con menor renta per cápita tendían a tener menores prevalencias de asma. Mientras esta tendencia se cumplió en el caso de síntomas de asma para los grupos de menor edad (6-7 años), no se encontró una asociación inversa estadísticamente significativa en el grupo de niños de mayor edad (13-14 años). Por otro lado sí que se encontró esta asociación en este grupo de edad cuando se trataba de síntomas de asma grave en los meses previos [8].

En cuanto a la rinoconjuntivitis, la prevalencia según renta per cápita también varió de forma distinta según la edad. Las mayores prevalencias se encontraron en países con renta media o alta, dentro del grupo de edad de 6 a 7 años. Las prevalencias más bajas se hallaron en los países en vías de desarrollo dentro del grupo de edad de 13 a 14 años. No hubo grandes diferencias de prevalencia entre países con renta per cápita de nivel medio y alto en ninguno de los grupos de edad. En contraste, fueron los países de menor o renta per cápita media los que mostraban más síntomas graves, en comparación con aquellos de renta más alta. Esta situación puede ser probablemente explicada por la falta de recursos de que disponen estos países [15].

#### **1.5.5.1.13 Número de hermanos.**

Se ha demostrado el papel protector de ser el primogénito en el desarrollo de sibilancias de la primera infancia [54], probablemente debido al papel tan relevante que desempeñan las infecciones respiratorias en esta época. Asimismo, se conoce una relación directamente proporcional del número de hermanos y el riesgo de asma grave y dermatitis

atópica grave. Sin embargo, existe una inversión de esa relación en lo referente al riesgo de presentar algún episodio de rinoconjuntivitis o dermatitis atópica a lo largo de la vida, encontrándose un mayor efecto de esta relación en los hermanos de mayor edad [55].

Los datos del ISAAC fase III, recogidos de 210.200 niños de 31 países, y 337.226 adolescentes de 52 países, encontraron para ambos grupos de edad una tendencia inversa de los síntomas de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, con el creciente número total de hermanos; y más específicamente para los hermanos mayores. Esta asociación inversa era mayor en países más desarrollados. En contraste, los síntomas de asma grave y dermatitis atópica grave, se asociaron positivamente con el total de hermanos [56].

#### 1.5.5.2 FACTORES PROTECTORES

##### **1.5.5.2.1 Dieta**

En relación con la dieta, parece que aquellos hábitos alimentarios recomendadas para la prevención de enfermedades cardiovasculares y asma, no solamente no incrementan el riesgo de asma sino que puedan reducirlo [57]. Se postula que el consumo de al menos tres piezas de fruta a la semana podría tener un efecto protector en escolares y adolescentes con asma grave. Por el contrario, se ha asociado el consumo de comida rápida más de tres veces a la semana con un mayor riesgo de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica en sus formas más graves [57].

El estudio ecológico ISAAC fase I encontró una asociación inversa entre la prevalencia de síntomas de asma y el consumo de cereales y arroz [8]. En la fase III, con inclusión de 319.196 adolescentes de 107 centros en 51 países, y 181.631 niños de 64 centros en 31 países; se encontró un potencial efecto protector del consumo de fruta  $\geq 3$  veces por semana sobre los síntomas de asma grave (OR 0.89 [95% IC 0.82-0.97], OR 0.86 [95% IC 0.76-0.97], respectivamente). Esto se ve apoyando por el hallazgo de un incremento del riesgo de síntomas de asma grave en relación al consumo  $\geq 3$  veces por semana de comida rápida (OR 1.39 [95% IC 1.30-1.49], OR 1.27 [95% IC 1.13-1.42], respectivamente). También se encontró asociación en este sentido con síntomas de

rinoconjuntivitis y dermatitis atópica. Se encontraron patrones similares en análisis regionales, consistentes con género y categorías afluentes y con síntomas de las tres condiciones [58]. La dieta Mediterránea emerge, por tanto, como potencial protector de asma. Además, existe una creciente creencia de que los niveles de vitamina D de los propios niños; o incluso, los de la madre durante el embarazo, tienen un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad. De hecho, en España las zonas de menos prevalencia de asma son las de mayor exposición solar [57].

Por otro último, se conoce la relación entre asma y obesidad, aunque sus mecanismos fisiopatológicos aún no se hayan aclarado del todo [26]. Como ya hemos comentado, el sedentarismo puede estar actuando también como un factor de riesgo de atopia [49].

#### **1.5.5.2 Lactancia Materna**

A pesar de que la lactancia materna no ha mostrado evidencia de factor protector frente al desarrollo de asma, sí que se ha asociado a una reducción del riesgo de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica grave [59,60].

En el estudio ISAAC fase III, que incluyó datos de 206.453 niños de 72 centros en 31 países, no se encontró asociación entre lactancia materna y síntomas de asma, rinitis o dermatitis atópica: OR 0.99 [95% IC 0.92-1.05], OR 1.00 [95% IC 0.93-1.08] y OR 1.058 [95% IC 0.97-1.12], respectivamente. Pero sí que demostró asociación con una ligera disminución del riesgo de aparición de síntomas de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica grave (OR 0.74 [95% IC 0.59-0.94] y OR 0.79 [95% IC 0.66-0.95], respectivamente). En este caso, se llega a la conclusión de que existe poca evidencia a favor de que la lactancia materna tenga proteja contra el desarrollo de condiciones alérgicas [61]. Bien es cierto que la lactancia materna se ha asociado en diversos estudios con la protección de infecciones, reduciendo así el riesgo de sibilancias de la primera infancia [54].



### **1.5.5.2.3 Migración**

Se ha demostrado una menor prevalencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica en los inmigrantes, comparados con la población local. Esta asociación es más acusada en países con tasas de prevalencia más elevadas, encontrándose mayor protección a menor número de años de estancia en el país receptor. Una teoría que explicaría este efecto es la relevancia que tienen los factores ambientales presentes en los países más desarrollados [62]. Otro punto de vista es que existe un efecto protector del país de origen, que disminuye rápidamente y de forma directamente proporcional a la estancia en el país inmigrante. Sea como fuere, los datos recogidos en el estudio ISAAC fase III, procedentes de 326.691 adolescentes de 11 centros y 48 países; y 208.523 niños de 72 centros en 31 países, apoyan esta asociación en ambos grupos de edad [62].

## 1.6 GLOBAL ASTHMA NETWORK

La “Global Asthma Network” (GAN) emergió en el año 2012, procedente del programa de éxito que había supuesto el estudio mundial ISAAC ([www.globalasthmanetwork.org](http://www.globalasthmanetwork.org)). Se estableció con el objetivo de identificar y abordar el problema del asma a nivel mundial. La Global Asthma Network es la evolución del ISAAC y “The Union”. Esta última es la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (IUATLD). Ambas organizaciones se han dedicado a ayudar a los países a abordar enfermedades pulmonares importantes no comunicadas, durante más de dos décadas. Es del trabajo de esta organización que nace el Informe Global de Asma, con informes emitidos en los años 2011 y 2014.

Los objetivos del Global Asthma Network incluyen el progreso a partir de los datos procedentes de estos informes. Con ello, se pretende unir el trabajo de los Ministerios de Sanidad de los gobiernos, legisladores, trabajadores sanitarios, pacientes afectados de asma, equipos de desarrollo, contribuyentes, y medios de comunicación para mejorar el cuidado global del asma. Algunas de sus principales actividades son: vigilancia global; promoción y apoyo del manejo efectivo y estandarizado del asma que reduzca las tasas de muerte, discapacidad y enfermedad del asma; investigación operativa que desarrolle y comparta nuevas evidencias; capacidad de construcción en lo referente a la autovigilancia, educación y manejo de la enfermedad; acuerdos con legisladores; y acceso a medicación de calidad a precios permisibles [26].

En cuanto a los objetivos cuantificables, la Global Asthma Network pretende disminuir el asma grave al 50%, reduciendo al 50% los siguientes: proporción de pacientes sintomáticos sin tratamiento corticoideo inhalado, absentismo laboral/escolar, visitas médicas urgentes, ingresos hospitalarios y mortalidad. Asimismo, aspira a aumentar el acceso a medicación de calidad esencial para el asma en 2018 [26].

### 1.6.1 GLOBAL ASTHMA REPORT 2014.

El resumen de los datos mundiales sobre asma se recoge en un informe emitido en 2014, en el que se comentan varios aspectos de la enfermedad que a continuación se detallarán [26].

Los análisis llevados a cabo por el estudio Global Burden of Disease (GBD), estiman que en el periodo 2008-2010 el asma afectaba a unos 334 millones de personas en el mundo. Entre los años 2000 y 2002 esta cifra era bastante inferior, con una estimación de 235 millones de personas afectadas por el asma. Es difícil saber si entre 2000 y 2010 ha existido realmente este incremento tan llamativo de prevalencia. El último estudio sobre prevalencia global se llevó a cabo hace más de 10 años y los datos recogidos posteriormente son escasos y con muchos vacíos estadísticos, por lo que definitivamente no se puede demostrar un incremento de esta prevalencia. Los últimos datos obtenidos del ISAAC fase III hablan de que un 14% de la población infantil podría verse afectada por el asma. El informe recalca la tendencia en la última década al incremento de la prevalencia de asma en niños procedentes de países con un desarrollo medio o bajo, donde previamente se habían registrado prevalencias más bajas. Mientras, la tendencia de los países más desarrollados ha sido la de estabilizar o incluso disminuir muy discretamente las cifras de niños afectados.

Algunos de los indicadores empleados para valorar la evolución favorable de los cuidados del asma son la tasa de ingreso hospitalario, la gravedad de los síntomas de asma y la mortalidad asociada. El uso de la tasa de ingreso hospitalario como herramienta de medida tiene sus limitaciones. Por un lado existen variaciones en los criterios de ingreso, y; por otro, un ingreso hospitalario puede estar explicado por un primer episodio de asma o por un asma mal controlado. No obstante, los cambios en las tasas de ingreso se correlacionan bastante con los cambios de prevalencia de asma y gravedad del asma en la población infantil. Esto no se cumple si hablamos de la población adulta. Un caso especial a la hora de interpretar los datos de prevalencia es la población constituida por los lactantes, pues el diagnóstico de asma de solapa con el de bronquitis aguda o bronquiolitis.

Las estadísticas obtenidas en relación a la tasa de ingreso hospitalario se limitan a los países más desarrollados de Europa, Norteamérica y Australasia. En Europa el asma supone el

0.6% del total de ingresos y el 0.4% de la estancia hospitalaria. Se ha observado además una tendencia en la disminución de las tasas de ingreso estandarizadas por edad en Europa, comparando el informe previo (2000-2004) con el actual (2008-2012). Esta reducción en algunos países alcanza hasta una cuarta parte de las tasas previas y se cierra en la década de los 90, tras un largo periodo de picos y disminuciones en los ingresos producidos por asma.

Si se toma una perspectiva más amplia, la historia epidemiológica del asma en los últimos 50 años incluye tres picos epidemiológicos. El primero tiene lugar en los años 60, con un incremento en un 50% de la mortalidad en el rango de edad de 5 a 34 años. Este suceso se atribuyó a los efectos tóxicos de la isoprenalina ( $\beta$ -adrenérgico no selectivo) usada como medicación de rescate. El segundo pico de ocurre en los años 80, con un incremento del 38% en las cifras de mortalidad por asma en el mismo rango de edad; en este caso asociado a los efectos secundarios de fenoterol, también cardiotoxico. Esta asociación parece más dudosa, ya que en países en los que el fenoterol no había sido aprobado, también se produjo este pico de mortalidad.

Por último, en los años 90 existe una epidemia crisis de asma en el ámbito de Atención Primaria en Reino Unido, que acaba produciendo un incremento de los ingresos hospitalarios. Esto sugiere una tendencia al aumento y disminución temporales de las crisis de asma en la comunidad, más que un simple cambio en los patrones de derivación hospitalaria o la reducción del umbral de gravedad que indica ingreso hospitalario. Estas tendencias pueden estar sujetas a factores de riesgo evitables que juegan un papel importante en el asma grave. Durante este mismo periodo se registró en 11 países distintos un incremento de las ventas de corticoides inhalados, que a su vez se asoció a una disminución en las tasas de ingreso. Sin embargo, en los años 80, el uso generalizado de los corticoides inhalados coincide con un periodo de incremento de las tasas de ingreso. Es por todo ello que es difícil sacar conclusiones claras acerca de si esta medicación preventiva reduce o no la tasa de ingreso hospitalario por asma en países desarrollados.

La mortalidad producida por asma en la actualidad se estima por debajo de 1% en la mayoría de los países (últimas cifras de 2010). La mayor parte de las muertes producidas por

asma ocurren en la edad adulta, aunque las comparaciones de mortalidades tienden a hacerse en población infantil o adultos más jóvenes. En 2014, el país con mayores tasas de mortalidad ajustadas por edad fue Sudáfrica, siendo Países Bajos el que mostraba tasas más bajas. Se calcula una disminución general de un tercio de la mortalidad entre 1990 y 2010.

Entre los años 2012-2013 se registraron en Reino Unido 195 muertes por asma. La mitad de ellas no buscaron asistencia médica o se produjeron antes de que los servicios de emergencias pudieran atenderlos. La mayoría no habían estado bajo supervisión médica el año previo, y sólo un 25% tenían un plan de actuación definido. Además, hubo evidencia de un exceso de prescripción de medicación de rescate, con una baja prescripción de medicación de mantenimiento y una inadecuada prescripción de los  $\beta$ -2 agonistas de larga acción, sin combinación con corticoides inhalados. Parece que aquí podemos estar ante uno de los pilares de la reducción de la mortalidad por asma; el mejorar el acceso a una medicación adecuada.

Tanto las tasas de ingreso hospitalario, como las tasas de mortalidad han ido descendiendo desde el año 2000 en aquellos países en los que se han obtenido datos. Sin embargo, la prevalencia de asma se ha estabilizado o incluso aumentado. Cuando se compararon las tasas de mortalidad con la prevalencia de síntomas de asma más graves, se encontró una correlación positiva significativa. Se encontró también correlación entre la tasa de ingreso hospitalario y la tasa de mortalidad.

Uno de los grupos de población más interesantes en el estudio de la prevalencia de asma son los lactantes. Se conoce que las sibilancias recurrentes del lactante son la forma de expresión clínica más común del asma. Muchos de estos lactantes desarrollan episodios frecuentes y graves. Un diagnóstico temprano y un buen manejo, puede reducir la necesidad de visitas a Urgencias y los ingresos hospitalarios durante el primer año de vida.

El mayor estudio sobre sibilancias del lactante es el Estudio Internacional de Sibilancias del Lactante (EISL), que incluyó centros en Europa y Latinoamérica. Este estudio mostró que un 20% de los lactantes tienen al menos 3 episodios de sibilancias durante el primer año; un 32.2% más de 7 episodios. Un 71% refieren visitas a urgencias por este motivo, con un 26.8% de visitas a urgencias en el primer año. Las cifras siempre fueron más elevadas en los centros de Latinoamérica que en los de Europa.

No existe consenso sobre el manejo de estos niños en el primer año de vida, sobre todo en pacientes con episodios frecuentes y/o graves. La respuesta a los corticoides inhalados, por ejemplo, no se ha podido predecir de una forma fiable en el primer año de vida, aunque su efectividad en niños por encima de los 12 meses está bien establecida. Por otro lado existen medicaciones de dudosa eficacia como son los antileucotrienos.

Los datos de los que se disponen hasta el momento sugieren que se va a producir una mejora en el manejo de los episodios de sibilancias en el primer año de vida, mediante el uso de corticoides inhalados en dosis adecuadas, durante un periodo suficiente y con una buena adherencia. Esto supondrá que una labor educativa que implique a profesionales y padres que ayude a implementar estas estrategias, puede mejorar la situación actual, siendo especialmente importante esta labor en los países menos desarrollados [26].

## **1.7 VALIDEZ DE LOS CUESTIONARIOS COMO HERRAMIENTA PARA ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS.**

En los estudios epidemiológicos es fundamental que la variable “resultado” sea definida adecuadamente, para evitar sesgos de clasificación. Este sesgo puede suponer la clasificación de un caso como sano; o todo lo contrario. Habitualmente lo que ocurre es que el sesgo de clasificación tiene su efecto hacia el sentido de la hipótesis nula, por lo tanto el estudio puede llegar a concluir que no existen diferencias significativas entre el grupo caso y el grupo control.

En el caso del asma infantil, los cuestionarios han sido la herramienta principal utilizada para la clasificación de los casos, con las limitaciones que ello puede suponer. Pero, por otro lado, ha sido la forma más fácil, rápida y económica de recabar una gran cantidad de información de manera casi simultánea en todo el mundo, sometiendo a toda la población a estudio a las mismas valoraciones.

### 1.7.1 EMPLEO DE CUESTIONARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASMA

El estudio de la prevalencia de asma puso de manifiesto la necesidad de establecer herramientas diagnósticas válidas y fiables, aplicables a diferentes poblaciones. Es evidente que entrevistar a los individuos sobre diagnóstico previo o síntomas relacionados con asma es la forma más económica de aproximar prevalencias. Esta es probablemente la razón por la que se construyó el primer cuestionario sobre asma conocido, en este caso por el *Consejo Médico de Investigación* (MRC) en Reino Unido. Existen diferentes versiones de este cuestionario que corresponden a los años 1960, 1966 y 1986, según las revisiones de Toren [63]. En todas las versiones se incluyen las palabras en inglés “*wheezing*” y “*whistling*,” traducidas a nuestro idioma como “sibilancias,” “silbidos” o “pitos” procedentes del pecho, como parte de la pregunta relacionada con asma. La expresión inglesa “*short of breath*” (sin aire/con dificultad para respirar) fue incluida posteriormente en las versiones de 1966 y 1986. La especificación acerca del marco temporal de los síntomas, se añadió en la última versión, en la que se preguntaba sobre la aparición de dichos síntomas “en los últimos 12 meses”.

Las cuestiones acerca del diagnóstico médico previo se ciñeron a las preguntas “¿has tenido alguna vez asma bronquial?” o “¿has tenido alguna vez o te han dicho que tienes asma bronquial?” En cuanto a la pregunta directa “¿Te ha dicho un doctor alguna vez que tienes asma?” fue intrducida por primera vez en 1962 por el cuestionario ocupacional de la *Comunidad Europea para el Carbón y el Acero* (ECSC).

El cuestionario NHLI (National Heart and Lung Institute) fue redactado y recomendado por la Sociedad Americana de Tórax y la División de Enfermedades Pulmonares (ATS-DLD) [64] en 1971, con revisión en 1978; siguiendo los pasos del MRC. Existe un cuestionario que fue específicamente redactado para la cohorte de Tucson[65] que se centra en el asma que integran los cuestionarios de MRC y ATS-DLD, combinando en cuatro preguntas diferentes “*wheezing*” y “*whistling*”; “*wheezing*” y “*shortness of breath*”; y diagnóstico de asma, confirmado o no por un médico [66].

Años más tarde, en 1984, la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (IUATLD) desarrolló su propio cuestionario de síntomas respiratorios, incluyendo síntomas de asma [67]. Fue traducido al finlandés, francés y alemán. En 1986 se crea una versión corta del mismo, conocida como “the IUATLD (1986) Bronchial Symptoms

Questionnaire”. Es curioso como a pesar de tener el objetivo de detectar asma, no incluía ninguna pregunta acerca de diagnóstico de asma previo.

El Estudio de la Comunidad Europea de Salud Respiratoria (ECRHS), desarrollado en 1994, es un hito en lo referente a estudios de síntomas de asma en adultos. La primera fase se llevó a cabo en varios países de la Unión Europea (UE) y fuera de ella. Incluyó el cuestionario IUATLD de 1984 [68], que había sido validado previamente.

El ISAAC, que comienza en 1992, es único en el área de estudios de asma basados en cuestionarios. Ha tenido impacto en la forma de llevar a cabo estudios de asma en las últimas dos décadas. Posteriores al ECRHS y el ISAAC, ha habido nuevos cuestionarios con un impacto limitado o enfocados en áreas diferentes a los estudios previos, como serían las poblaciones de niños de menor edad u otras poblaciones específicas. Uno de estos cuestionarios posteriores que incluye una pregunta original acerca de sibilancias, fue validado utilizando una base de datos basada en prescripciones médicas [69]. Otros de los cuestionarios posteriores al ISAAC, pero basado en él, es el BPAS (Brief Pediatric Asthma Screen) [70,71] y el BPAS+ [72], que se elaboraron para screening en comunidades en las que los niños hispanos hablaban una combinación entre inglés y español. En éste, además de una pregunta directa sobre diagnóstico de asma llevado a cabo por un médico o enfermera; se incluye una pregunta específica sobre sibilancias: “Does your child EVER wheeze (have whistling in the chest)?” Es interesante cómo las palabras “wheezing” y “whistling” se traducen al español utilizando la misma palabra: “respiración silbante (silbidos en el pecho)”, omitiendo una palabra mucho más común, al menos en España y en muchos países Latinoamericanos, como es la palabra “pitos”, incluido en el cuestionario ISAAC.

Por otro lado, está el cuestionario empleado en el “Easy Breathing Survey” de 2001 [73], cuestionario de 4 preguntas basado en el cuestionario IUATLD y empleado para el diagnóstico de asma en Atención Primaria.

Por último haremos mención del BRQ (Brief respiratory Questionnaire), que incluye las mismas preguntas que el cuestionario ISAAC en relación a las sibilancias alguna vez (“¿Ha tenido tu hijo alguna vez silbidos o pitos en el pecho?”) y añade otra pregunta: “En los últimos



12 meses, ha tenido tu hijo alguno de estos síntomas: silbidos o pitos en el pecho, tos que durara más de una semana u otros problemas respiratorios?”) [74].

En 2012 la GINA incluyó en su guía sobre el asma una serie corta de preguntas para su diagnóstico [75]. Dos de las cinco preguntas que lo conforman incluyen el término “sibilancia”:

1. ¿Ha tenido el paciente un ataque de sibilancias?
2. ¿Tiene el paciente sibilancias o disnea tras el ejercicio?

Se trata de preguntas no diseñadas para estudios epidemiológicos, sino para screening de asmáticos en individuos con sospecha. Sin embargo, el lenguaje empleado es bastante similar al mostrado en cuestionarios previamente mencionados.

#### 1.7.2 CUESTIONARIOS EMPLEADOS EN EL INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES (ISAAC).

El cuestionario central sobre asma no ha variado desde sus inicios, y contiene tres preguntas principales sobre asma [76]: “¿Has tenido (ha tenido tu hijo) silbidos o pitos en el pecho en algún momento en el pasado?”; “¿Has tenido (ha tenido tu hijo) silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?”; “¿Has tenido (ha tenido tu hijo) alguna vez asma?” De acuerdo con el manual de la Fase I, la primera pregunta está basada en el cuestionario IUATLD [69]. No se menciona la palabra “ataques” en este caso con el objetivo de identificar niños con síntomas persistentes, sin asma episódica evidente. Se considera una pregunta de alta sensibilidad. Por otro lado, la segunda pregunta limitada a un periodo de 12 meses reduce el sesgo de recuerdo. Se considera la pregunta más útil para establecer prevalencia de sibilancias. La razón de la tercera pregunta es que existe la posibilidad de que el individuo haya sido diagnosticado de asma en ausencia de sibilancias, y en base a otros síntomas como tos nocturna persistente, u otros.

Estas tres preguntas principales se emplean en el cuestionario GAN Fase I. Sin embargo en este cuestionario la tercera pregunta se justifica de la siguiente forma: “es la primera vez que aparece la palabra ‘asma’ en el cuestionario, y aparece deliberadamente tras las preguntas acerca de los síntomas”. La misma pregunta aparece posteriormente seguida de una clarificación: “¿Ha sido confirmada el asma por un médico?” De esta manera sería más fácil aproximar el infradiagnóstico del asma.

### 1.7.3 VALIDEZ DE LOS CUESTIONARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASMA.

Dado que no existe un *gold standard* establecido para el diagnóstico de asma, se han empleado tres métodos para establecerlo, siendo el diagnóstico clínico de asma llevado a cabo por médicos con experiencia, uno de los principales.

Los estudios de Toren [63], que incluye estudios desde el año 1971 que contienen la pregunta “¿Has tenido asma alguna vez?” Edfors-Lubs [77], y Kiviloog [78] encontraron valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 100%. En el primer estudio participaron únicamente 39 pacientes; mientras en el segundo participaron 95 potenciales casos y 299 potenciales controles. En un estudio más reciente en el que se incluyeron cuatro centros diferentes de la Unión Europea, se comparó la misma pregunta del cuestionario IUATLD 1984 [69], hallándose una validez variable entre centros: sensibilidades que oscilaban entre 48-75% y especificidades de 77-100%. El índice de Youden (sensibilidad + especificidad – 1), oscilaba entre 48% en el centro británico y el 63% en el centro finlandés.

Concretamente para escolares existen varios cuestionarios que han sido validados con criterios clínicos de diagnóstico, es decir, el empleo de la historia clínica y el examen físico para determinar el diagnóstico. En niños de 7 a 12 años Remes [79] define asma cuando al menos una de las siguientes respuestas resulta afirmativa: diagnóstico médico de asma alguna vez; ataques de “silbidos”; o episodios de “falta de aire” en los 12 meses previos. Con ello logró una sensibilidad del 88% y una especificidad del 97%, con un índice de Youden del 85%. Para el mismo grupo de edad, Steen-Johnsen [80] obtuvo una sensibilidad del 63%, especificidad el 99% e índice de Youden del 62%, empleando en la pregunta “asma alguna vez”. De una forma similar, Wolf [70] halló valores de sensibilidad y especificidad del 65% y 88%, con un índice de Youden correspondiente del 53%, al preguntar a padres de niños entre 5 y 13 años sobre la presencia de episodios de sibilancias. Tras la actualización del BPAS (Brief Pediatric Asthma Screen) a BPAS+, se han incluido preguntas que detectan alergias además de asma [71]. En este grupo la respuesta positiva de los padres a cuatro cuestiones (sibilancias, tos persistente, tos nocturna y respuestas a los cambios de temperatura del aire), alcanzó niveles de sensibilidad y especificidad de 73% y 74% (índice de Youden 47%). El BPAS+ elaborado para población hispana [72] obtuvo mejores resultados que la versión inglesa en la

pregunta acerca de sibilancias (Índice de Youden de 38% vs. 20%), debido a una menor sensibilidad del último comparado con el primero (40% vs 25%).

En cuanto a niños en edad preescolar, el empleo del diagnóstico clínico en el año previo como *gold standard* supuso una sensibilidad del 80% y especificidad del 75% (índice de Youden de 55%), según Redline [81]. En este se consideró la respuesta positiva para la presencia de tos (a veces o con más frecuencia) y/o problemas de respiración (raras veces o más frecuentemente). Los resultados fueron muy similares en la población de escolares de 7 a 13 años [82].

El “Easy Breathing Survey” [73] en su estudio de validación empleando un grupo de edad que comprendía de los 0 a los 17 años, obtuvo una sensibilidad del 73% para nuevos diagnósticos y un 82% para diagnósticos previos; con una especificidad del 83%, empleando la pregunta sobre sibilancias basada en el cuestionario IUATLD [69,73]. El resto de preguntas obtuvieron peores resultados.

En cuanto a los cuestionarios del ISAAC, Jenkins [83] llevó a cabo los estudios de validación en 1996 en una cohorte de 361 niños seleccionados al azar de 25 colegios, con edades comprendidas entre 13 y 14 años, y entrevistados por un experto Neumólogo Pediátrico, incluyendo una prueba de función pulmonar y test de broncoprovocación con salino hipertónico. El cuestionario alcanzó valores de sensibilidad de 85% y de especificidad del 81%, con un índice de Youden de 66%, lo que supone una mejoría con respecto a las cifras previas obtenidas por el estudio de validación del ECRHS en Finlandia. Las preguntas validadas incluían los conceptos “silbidos alguna vez” y “silbidos en el pasado”; pero no “asma”. Se consideró positiva la detección de niños con sibilancias actuales, aquellos que respondieron afirmativamente a ambas preguntas.

La versión española del ISAAC, el idioma más utilizado en la Fase III del estudio, se validó con el mismo método y resultados similares (sensibilidad 65%, especificidad 92% e índice de Youden 57% [84].

El cuestionario de la GINA ha sido validado recientemente, empleando el diagnóstico clínico. Sus resultados han sido muy similares a los de cuestionarios previos, con un pobre

índice de Youden en la pregunta sobre sibilancias (17%), y en la pregunta de sibilancias relacionadas con el ejercicio (19%) [75].

Con respecto a otros métodos de diagnóstico, subrayar únicamente el empleo de la prueba de broncoprovocación con suero salino hipertónico. Jenkins obtuvo valores de sensibilidad mayores (85% vs. 54%) y valores de especificidad algo menores (81% vs. 89%), con índices de Youden de 66% y 43% respectivamente; cuando se empleaba el cuestionario ISAAC comparado con la prueba de broncoprovocación. Los resultados tampoco eran mejores con el uso combinado de cuestionario y prueba de broncoprovocación. En el caso de la prueba de ejercicio, sus valores de sensibilidad y especificidad no obtuvieron resultados mejores que el cuestionarios del ISAAC para diagnosticar asma [85].

La tabla 1 muestra un resumen de los resultados obtenidos en los estudios mencionados anteriormente.

Tabla 1. Validación of de la pregunta sobre sibilancias, empleando el diagnóstico clínico como *gold-standard* en una serie de estudios.

Estudio	Año del estudio	N	Edad (años)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice de Youden
Edfors-Lubs [77]	1971	39	-	88	97	85
Kiviloog et al. [78]	1974	299	35-54	100	97	97
Burney et al. [69]	1989					
Total		175	16-66	62	91	53
Finlandia		42	17-24	68	95	63
Alemania		42	16-60	56	100	56
Francia		51	20-66	75	77	52
Inglaterra		40	21-64	48	100	48
Remes et al. [79]	1994	247	7-12	88	97	85
Steen-Johnsen et al. [80]	1995	369	7-13	96	88	84
Jenkins et al. [83]	1996	168	13-14	85	81	66
Wolf et al. [70]	1999	81	4-13	65	88	53
Hall et al. [73]	2001	197	0-17	73	82	55
Wolf et al. [71]	2003	129	6-12			
6 items				71	77	48
4 items				73	74	47
Redline et al. [81]	2003	107	4-13	80	75	55
Mata Fernández et al. [84]	2005	366	3-17	65	92	57
Berry et al. [72]	2005					
Spanish		145	4-13	74	86	60
English		78	4-13	61	83	44
Lim et al. [75]	2014	164	20-64	51	66	17

#### 1.7.4 PROBLEMAS SURGIDOS EN LA INTERNACIONALIZACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS: LA TRADUCCIÓN.

Cuando se lleva a cabo la internacionalización de los estudios de asma y la transferencia de cuestionarios, surgen problemas con la traducción de algunas palabras clave en inglés, como es el caso de “wheezing”. Una traducción poco exacta o una mala descripción de los síntomas pueden invalidar un cuestionario en un idioma específico o en otro entorno cultural distinto a aquel en el que se elaboró [86]. En este caso, el estudio ISAAC es un gran ejemplo, puesto que participaron más de 100 países con hasta 49 idiomas distintos. El idioma predominante en el grupo de 13 a 14 años fue el español (48 centros), seguido del inglés (47 centros), el portugués (25 centros), árabe (16 centros), italiano (13 centros) y francés (11 centros). Las proporciones fueron semejantes en el estudio de 6 a 7 años, con empleo de 42 idiomas: español (36 centros), inglés (26 centros), portugués (13 centros) e italiano (10 centros) [87].

Durante el estudio piloto del ISAAC, ya se puso de manifiesto la necesidad de guías para la traducción de cuestionarios del inglés al resto de idiomas, y viceversa [88]. El Comité Directivo del ISAAC contaba con representantes de 12 países con 10 idiomas diferentes encargados de diseñar el cuestionario original en inglés; sin embargo, la colaboración de un traductor independiente se consideró fundamental para traducir y posteriormente retro-traducir los cuestionarios [87]. Al inicio de la Fase III del estudio, el Comité Directivo supervisó las retro-traducciones concienzudamente, comparándolas con el cuestionario original en inglés. Cualquier variación era clasificada como variación mayor (si la resultante era un cambio en el significado de la pregunta); variación menor (preguntas adicionales que se incluyeron entre las preguntas principales); o variaciones muy pequeñas (por ejemplo, aquellas que suponían el cambio o adición de una o algunas palabras sin alterar el significado de la pregunta). En el caso de las variaciones mayores, los datos procedentes de dichas preguntas serían excluidos. Por fortuna, estas no fueron muy frecuentes. Para las variaciones menores el manejo suponía incluir la información de la pregunta e identificar el centro. En el último caso, las variaciones más pequeñas no requerían ningún manejo especial.

Según la publicación relacionada con la traducción de los cuestionarios del ISAAC, el hecho de que existiera una traducción independiente del Comité Directivo, y el contacto continuo

con los colaboradores del estudio con conocimientos del idioma y expresiones locales; permitió solucionar la mayor parte de los problemas interpretativos. Además, se diseñó una base de datos online que contenía palabras clave para el estudio, con su traducción a otros idiomas y su descripción. Un ejemplo de estas palabras clave serían “*wheezing*” o “*whistling*”. Este término es crucial en los cuestionarios, ya que se trata del único sonido que se ha incluido en numerosos estudios epidemiológicos como sustitutivo de asma, con una validez que ya hemos comentado anteriormente.

## **1.8 ESCENARIO DEL PRESENTE ESTUDIO: CARTAGENA.**

Cartagena es uno de los cuatro centros españoles incluidos en este estudio mundial ISAAC. Destaca como representación de centro de influencia del ambiente mediterráneo en estas enfermedades.

### **1.8.1 LOCALIZACIÓN Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA CIUDAD DE CARTAGENA.**

Cartagena es una ciudad y un municipio español situados junto al mar Mediterráneo en la comunidad autónoma de la Región de Murcia. El municipio cuenta con 218.528 habitantes, repartidos en un término municipal de 558,08 km<sup>2</sup>. Se encuentra al sur de la llanura denominada Campo de Cartagena, comarca natural que forma su área metropolitana y que cuenta con una población total de 409.586 habitantes. Así, Cartagena ocupa el puesto 23º en la lista de municipios más poblados de España, y el puesto 16º en la lista de áreas metropolitanas de España [89].

## 1.8.2 POBLACIÓN

Según el INE 2007, el 12,75% de los habitantes de Cartagena eran de nacionalidad extranjera. Mientras que en 2011, según el padrón municipal de habitantes, ese porcentaje ya asciende al 14,95% con 32.148 habitantes. Destaca principalmente, según la información del padrón de población, la inmigración procedente de Marruecos (13.898 habitantes), Reino Unido (3.541 habitantes) y Ecuador (3.386 habitantes) [90].

## 1.8.3 CLIMATOLOGÍA.

El clima de la zona se define como mediterráneo cálido árido o subárido, de abrigo topográfico o subtropical estepario. La posición marítima suaviza las temperaturas, con una media anual ronda los 20 °C. El mes más frío es enero con una media de 12 °C. En agosto, el mes más caluroso, la temperatura media es de 28 °C. En cuanto a las precipitaciones, éstas rondan los 270mm anuales. El Campo de Cartagena es una de las zonas menos lluviosas de la Península Ibérica.

El viento constituye uno de los factores climáticos más importantes de la comarca. Son los flujos del tercer y primer cuadrante los que predominan a lo largo del año, debido al efecto de barrera que suponen las sierras litorales de las cordilleras Béticas y a la canalización de los flujos en el portillo tectónico que constituye Cartagena y el Mar Menor [91,92].

## 1.8.4 ECONOMÍA Y CONTAMINACIÓN.

Desde finales del siglo XIX y durante el siglo XX, la economía de Cartagena se basó en la explotación del cinc, plata y plomo de la sierra minera, cuya prosperidad se manifestó con la construcción de edificios modernistas, y también en la explotación del sector químico (sulfuro, abonos fosfatados y explosivos). En la actualidad, agotados los filones mineros, Cartagena vive principalmente de la construcción y reparación naval, el refinado de petróleo y la exportación de aceite de oliva, frutas, cítricos, hortalizas, esparto, vino y productos metálicos. Así mismo, es una de las principales bases navales del país, junto con Rota y Ferrol; y un emergente destino turístico gracias a su patrimonio histórico-artístico. Pero, si hay un



sector predominante en la industria cartagenera, es el de las empresas energéticas. El valle de Escombreras alberga varias empresas de producción y transformación de energía. En abril de 2012 tuvo lugar la ampliación de la refinería de Escombreras, la mayor inversión industrial de la historia en España. Dentro del ámbito de la industria, es también destacable por su volumen el complejo de fabricación de plásticos [93].

Todo este complejo industrial contribuye a la contaminación ambiental de la ciudad. Además, en el último año se ha detectado en el Valle de Escombreras una manipulación irregular de residuos industriales (incluyendo el asbesto o amianto), que alcanza las 1.000 toneladas, y que podría suponer un perjuicio importante del entorno [94]. Sin embargo, la contaminación que más gravemente puede afectar a enfermedades respiratorias crónicas como el asma, es la contaminación del aire. Las partículas PM10 de polvo, cenizas, hollín, partículas metálicas, cemento o polen están dispersas en la atmósfera y al inhalarlas, pueden adherirse a las paredes de las vías respiratorias o viajar a la parte más distal de la vía aérea.

En la Región de Murcia hay 10 estaciones de las 578 que existen en el país, que miden los índices de contaminación atmosférica en cuanto a partículas PM10, dióxido de nitrógeno, ozono y en algunos casos también de dióxido de azufre; localizándose en Cartagena una de ellas. Es en la emisión de dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>), emitido por fábricas, centrales eléctricas y automotores que queman carbón o aceite, en la que Cartagena mide los niveles más preocupantes de la Región. En la estación del Valle de Escombreras, se rebasó el límite legal de 20 microgramos por metro cúbico en 52 días del año 2009 [95]. Las partículas PM 2.5 se encuentran también por encima de los valores razonables, según un informe de la OMS emitido en 2014, con 14 microgramos/m<sup>3</sup>, multiplicando por cuatro los niveles medios establecidos como admisibles [96]. Los efectos que esta contaminación supone para la prevalencia de asma local no están del todo claros.

El tráfico es otro productor de contaminación atmosférica, junto con el sector industria. El dióxido de nitrógeno que procede del tráfico también produce efectos nocivos sobre el árbol bronquial, actuando como exacerbante de asma, especialmente en los niños, que son más vulnerables a esta sustancia.

### 1.8.5 DIETA MEDITERRANEA

La gastronomía de la Región de Murcia disfruta de ser una de los principales representantes de la dieta Mediterránea. Las características de esta alimentación son un alto consumo de productos vegetales (frutas, verduras, legumbres, frutos secos), pan y otros cereales (siendo el trigo el alimento base), el aceite de oliva como grasa principal, el vinagre, y el consumo regular de vino en cantidades moderadas.

Las propiedades saludables se le atribuyen al mayor consumo de productos ricos en ácidos grasos monoinsaturados, presentes en el aceite de oliva y al consumo de pescado (en especial pescado azul, rico en ácidos grasos  $\omega$ -3) y; finalmente, al consumo moderado de vino tinto (por sus antocianos y resveratrol) [97]. Los polifenoles estilbenos, que se encuentran en la piel de la uva y se concentran en el vino tinto; y los lignanos, presentes en las aceitunas, el aceite de oliva virgen, las semillas de lino, las semillas de sésamo y los cereales integrales; están asociados con efectos protectores frente a la mortalidad. Llevar un régimen de dieta mediterránea se asocia a menor índice de obesidad abdominal [98]. Todos estos factores contribuyen además, como ya se ha mencionado anteriormente, a un efecto protector frente al asma y alergias [57].

### 1.8.6 PÓLENES AUTÓCTONOS.

En el área mediterránea, donde se incluye la Región de Murcia, se identifican tres estaciones polínicas:

- Polinosis de invierno, que abarca de diciembre a finales de marzo y se caracteriza por la floración de la artemisia y el ciprés y, al final del periodo, del plátano de sombra.

- Polinosis de primavera-verano, que comprende los meses a abril a julio y en la que polinizan el plátano de sombra, olivo, las quenopodiáceas, las gramíneas y la parietaria.

- Polinosis de verano-otoño que va de agosto a octubre, período en el que polinizan las quenopodiáceas y además podemos encontrar a veces un segundo pico de polinización de las gramíneas y la parietaria.

El polen de olivo es una de las causas más importantes de alergias respiratorias en los países de la cuenca mediterránea, y es el principal responsable de la polinosis en la Región de Murcia. La floración y la polinización del olivo abarcan desde finales de abril a mediados de Junio, aunque los niveles máximos de polinización suelen alcanzarse en la segunda quincena de Mayo y los primeros días de Junio, coincidiendo con el aumento de las temperaturas a finales de la primavera. *Ole e 1* es el alérgeno mayor del polen del olivo y es responsable de la mayoría de los casos de polinosis por olivo. La sensibilización a polen de olivo en el área mediterránea se asocia con frecuencia a la del polen de las gramíneas, por lo que a veces es difícil poder distinguir cuál de estas dos sensibilizaciones tiene mayor relevancia clínica. También en esta zona, no es raro encontrar pacientes alérgicos al polen de olivo que presentan síntomas a lo largo de todo el año y no solo durante los meses de primavera.

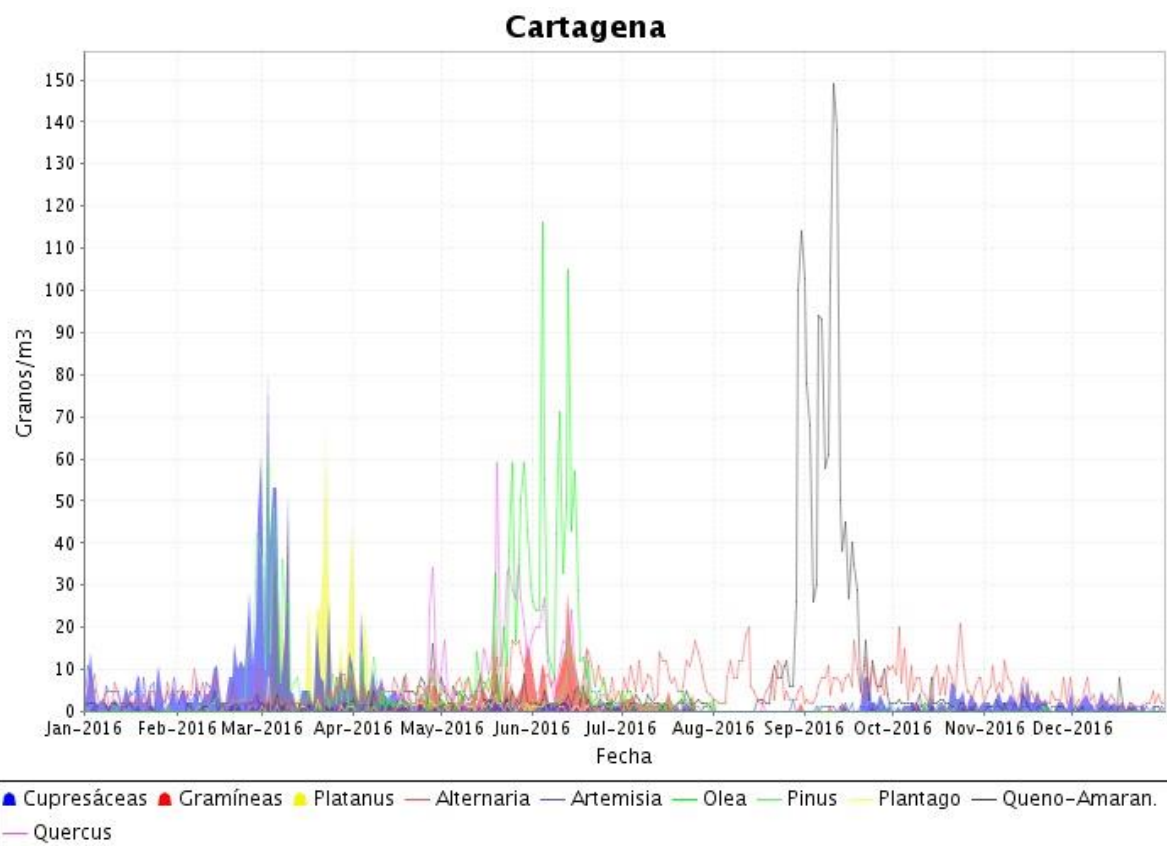
Las quenopodiáceas son la segunda causa de polinosis en la Región de Murcia, debido a que estas especies son resistentes a la sequía y se adaptan bien a los suelos áridos y salinos. Las especies del grupo más representativas desde el punto de vista alergológico son el *Chenopodium album* y la *Salsolakali*. La polinización de las quenopodiáceas comienza en la primavera y se prolonga durante los meses de verano finalizando a principios de otoño. En la Región de Murcia la mayor concentración de polen de estas especies se alcanza a mediados de Septiembre. *Chenopodium album* y *Salsolakali*, son pan-alérgenos, lo que hace que sea poco frecuente encontrar pacientes mono-sensibilizados a estos pólenes y, además, es frecuente que la alergia a las quenopodiáceas se asocie a la del polen del olivo, ya que los alérgenos *Che a 1* del *Chenopodium album* y el *Sal k 5* de la *Salsolakali* pertenecen a la familia de las denominadas *Ole e 1 like-protein*.

El polen de las gramíneas constituye la tercera fuente de polinosis en la nuestra región, aunque globalmente las gramíneas son la causa más común de alergia a los pólenes en los países europeos, incluyendo España. En el área mediterránea, la polinización de las gramíneas habitualmente se inicia en Abril y termina a mitad de Junio. En esta zona se caracterizan por exhibir las concentraciones atmosféricas más bajas, motivado por su largo y, por tanto, repartido período de floración, lo cual a su vez es debido al efecto atemperador del mar [99].

La reactividad cruzada entre los pólenes de las distintas especies de gramíneas de la subfamilia Pooideae, la más relevante desde el punto de vista alergológico, es muy importante, por lo que para el diagnóstico suele utilizarse solo una especie, comúnmente

*Phleum pratense*, o una mezcla de pólenes de gramíneas. Los dos alérgenos mayores del polen de las gramíneas son el *Phl p 1* y el *Phl p 5*, y son los causantes de la mayoría de los casos de polinosis producidos por alergia a las gramíneas.

Otros pólenes relevantes desde el punto de vista alergológico en el área mediterránea son el de ciprés (*Cupressus arizonica*), que poliniza a finales del invierno durante los meses de Febrero y Marzo; el de *Artemisia vulgaris*, que florece en nuestra región entre los meses de Diciembre y Febrero; y el de *Platanus acerifolia*, que poliniza a finales del invierno y comienzos de la primavera y es una polinosis importante en el medio urbano, ya que son árboles que se utilizan para decorar las calles de las ciudades [100].



**Figura 11:** Concentración de los principales pólenes alergénicos en Cartagena desde Enero hasta Diciembre 2016 [99].

## 1.9 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS PREVIOS.

El objetivo principal del presente estudio es comparar la evolución de la prevalencia y factores de riesgo de asma y dermatitis atópica en Cartagena en los últimos 15 años. Como objetivos secundarios se plantea el estudio de la asociación entre la tendencia de prevalencia y la posible influencia de los factores ambientales sobre estas condiciones alérgicas, intentando dar respuesta a las siguientes cuestiones:

- Descripción de los datos demográficos de la población a estudio. Determinar si existe asociación significativa entre alguno de ellos y la presencia de asma, rinoconjuntivitis o dermatitis atópica.
- Determinar si el peso y la talla, o su relación, guardan asociación con el asma, rinoconjuntivitis o dermatitis atópica.
- Conocer la prevalencia de sibilancias en los 12 meses previos; además de la prevalencias de asma confirmada por un médico en la población de escolares estudiados. Establecer si existe relación entre ellos.
- Calcular la prevalencia de síntomas de rinoconjuntivitis alérgica en los 12 meses previos, así como de fiebre del heno/rinoconjuntivitis alérgica confirmada por un médico en esta población.
- Saber la prevalencia de síntomas de dermatitis atópica/eczema en los 12 meses previos, así como la prevalencia de diagnóstico de dermatitis atópica realizado por un médico.
- Determinar si existe una relación entre consumo de paracetamol materno y asma o dermatitis atópica. Valorar el efecto del consumo del paracetamol en los 12 primeros meses de vida del niño para establecer si se trata de un factor de confusión con infecciones respiratorias, o se trata de un factor de riesgo independiente.

- Valorar el efecto del consumo de antibióticos en los 12 primeros meses de vida del niño para establecer si se trata de un factor de confusión con infecciones respiratorias, o se trata de un factor de riesgo independiente.
- Determinar si el tabaquismo durante el embarazo y la prematuridad son factores de riesgo independientes de asma y dermatitis atópica; o, si por el contrario, alguno de ellos es factor de confusión de dicha asociación.
- Confirmar si la lactancia materna (no exclusiva) durante los 6 primeros meses de vida es factor protector de asma y dermatitis atópica; o por el contrario se trata de un factor de riesgo.
- Conocer si la asistencia a guardería está relacionada con la presencia de síntomas de asma y dermatitis atópica en escolares.
- Averiguar si la realización de ejercicio físico regular es protector frente a síntomas de asma y dermatitis atópica en niños. Los posibles factores de riesgo serían el sedentarismo; representado en un consumo de 5 o más horas diarias de televisión o de uso diario excesivo del ordenador, la videoconsola o *Smartphone*.
- Establecer si el antecedente de neumonía o bronconeumonía es factor de riesgo de la presencia de síntomas de asma y dermatitis atópica en niños.
- Determinar si el número de hermanos de mayor edad tiene una asociación con la presentación de síntomas de asma y dermatitis atópica en niños.
- Confirmar si el tráfico de camiones es un factor de riesgo de presentar síntomas de asma.
- Valorar el efecto de la migración y de la raza en la prevalencia de asma y dermatitis atópica.

- Esclarecer si la dieta mediterránea puede ser un factor protector frente a asma y dermatitis atópica en la edad escolar.

A continuación procedemos ya pues a la explicación de la metodología seguida para la consecución de los objetivos que hemos planteado.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 PLANTEAMIENTO GENERAL

Se trata de un estudio observacional de corte transversal que se realizó en una población de niños sanos de 6 a 7 años. El centro de Cartagena fue incluido como uno de los centros de estudio GAN fase I.

#### 2.1.1 REGISTRO EN LA GLOBAL ASTHMA NETWORK

Todo centro participante requirió su registro en el Centro de Datos de Auckland (<http://www.globalasthmanetwork.org>). El documento para dicho registro viene recogido en el Anexo I, y fue completado por cada uno de los investigadores principales y enviado al Centro de Datos. El documento de registro es una declaración firmada del investigador principal, en la que se compromete a llevar a cabo el estudio de acuerdo con el protocolo de la Global Asthma Network (GAN). Además aportó los datos de cada investigador principal, lo que permitía mantener actualizado en el Centro de Datos los colaboradores, los centros y los países participantes. Se solicitaba también el permiso de los investigadores para que los datos recogidos en su centro pudieran ser incluidos en la página web de la Global Asthma Network, con acceso público.

#### 2.1.2 CENTROS PARTICIPANTES.

Los centros colaboradores fueron todos aquellos centros de los países de todo el mundo que desearan participar en el estudio de la GAN. Un centro investigador había sido definido como una población distintiva en términos de su geografía, etnia; y donde los investigadores principales habían acordado seguir el protocolo de estudio de la GAN. Los centros particularmente solicitados fueron aquellos procedentes de regiones en las que los datos de prevalencia previa no existían; aunque lo ideal era la participación de todos los países. Donde los datos previos sugerían diferencias de prevalencia de asma, rinoconjuntivitis o dermatitis



atópica entre regiones, se solicitó la colaboración de centros adicionales. La muestra de niños que tomaron parte no fue reclutada de forma sistemática para otros estudios de asma y alergias, aunque alguno de los niños, de forma individual, sí pudo haber participado en alguno de estos estudios.

## **2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

La población diana fue un grupo de escolares de 6 a 7 años dentro de un área geográfica concreta. Se recomendaba la inclusión de un grupo de escolares de 6-7 años, con un tamaño muestral de al menos 3000 sujetos, pudiendo reducirse dicho número en el caso de centros cuyo tamaño era menor, pero en ningún caso la muestra debía ser menor de 1000 sujetos.

Cada colegio del centro, se identificó con un número. Cartagena requirió el uso de todos los colegios del área para reclutar el número de participantes solicitados, por lo que no existió selección aleatoria de colegios. Los alumnos fueron seleccionados por curso, es decir, donde la edad de la mayoría de los niños fue de 6-7 años (correspondiente a Primero y Segundo de Educación Primaria). No se excluyeron sujetos elegibles de la muestra, salvo que se documentara la causa.

### **2.2.1 TAMAÑO MUESTRAL Y CONSIDERACIÓN DE SU POTENCIA**

El tamaño muestral que se requiere para detectar diferencias en gravedad del asma es mayor que el requerido para detectar diferencias de prevalencia de asma de la misma magnitud; simplemente porque el asma grave es menos común. Las estimaciones del tamaño muestral son rigurosas debido al número de hipótesis que se prueban y a la necesidad de ser fiable e los resultados en un estudio de estas características. Se eligió un tamaño muestral de 3000 sujetos por cada grupo de edad en las fases previas del estudio ISAAC, y éste es el tamaño muestral que se exigiría, por tanto, en este nuevo estudio. Este tamaño proporciona la siguiente potencia:

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

Se reconocía que algunos de los centros tendrían fuentes limitadas de población, pero aun así, era deseable que fueran incluidos en las comparaciones de prevalencia. La siguiente tabla (Tabla 2), muestra un resumen de los cambios de potencia que se producen con los cambios de tamaños muestrales:

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

**Tabla 2: Tamaño muestral y consideraciones de la potencia.**

Puesto que el muestreo se realizaba en el colegio y la información era proporcionada por los alumnos, es probable que se produzca un *efecto cluster*. Los tamaños muestrales que se muestran arriba son lo suficientemente grandes como para permitir una potencia aceptable en presencia de correlaciones intra-cluster moderadas.

## 2.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

### 2.3.1 CUESTIONARIOS.

Se emplearon los tres cuestionarios centrales del estudio ISAAC que constan de una página. El objetivo de completar estos cuestionarios era asegurar información comparable acerca de la epidemiología básica del asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, en tantas poblaciones como fuera posible. Estas preguntas se ampliaron para la fase I del estudio de la GAN, de manera que se incluyeron cuestiones acerca del manejo del asma. Los investigadores podían incluir preguntas adicionales propias, pero asegurando que no había cambios en los formatos de los cuestionarios. Estas preguntas adicionales debían colocarse al final. Además, había que tener en cuenta el efecto que estas preguntas extra podrían tener en las tasas de participación. El uso de preguntas adicionales debía comunicarse al Centro de Datos.

En el caso de Cartagena, los cuestionarios introdujeron 7 preguntas sobre Audición y Ronquido, correspondientes a las preguntas 69 a 75 al final del cuestionario. El resultado de estas preguntas no será tratado en el actual estudio.

El cuestionario completo puede verse en el Anexo IV. Dichos cuestionarios fueron repartidos en los colegios en sobres. Los padres de los niños rellenaron los cuestionarios en su domicilio y los devolvieron en un sobre cerrado en el plazo de una semana. Aquellos que no deseaban participar, debían reenviarlo al colegio posteriormente.

Las medidas (peso y talla) de los sujetos se llevaron a cabo en los colegios y se anotaban en los cuestionarios.

### 2.3.2 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

La recolección de los datos fue documentada en el Informe del Centro (Anexo I), y al menos la mitad de la población a estudio fue investigada antes de la principal temporada de polinización del área a estudio (en nuestro caso la mayor parte de cuestionarios fueron realizados entre los meses de Octubre 2015 y Abril 2016).

### 2.3.3 NO PARTICIPANTES

Se esperaban tasas de participación del 70%. Se conoce la limitación de que los niños que pudieran faltar a clase el día del cuestionario, podrían ser niños con síntomas de asma, rinoconjuntivitis o dermatitis atópica, siendo éstos los causantes del absentismo. Por tato, se hizo el esfuerzo de contactar con los padres o tutores de estos niños ausentes y ofrecer la oportunidad de su participación en el estudio. En el caso de niños que rehusaron la participación, se trató de recoger al menos datos demográficos (sexo, edad, etnia).

### 2.3.4 PRESENTACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS.

Es importante que los cuestionarios se preparasen de una forma consistente. El orden de las respuestas “Sí/No” quedó bien definido. La impresión de los cuestionarios se realizó de manera uniforme.

La traducción de las preguntas del inglés al resto de lenguas fue estandarizada. Se tradujo del inglés al español; y de nuevo a inglés, por personas independientes. Para ello se tuvo a disposición de una guía de traducción detallada. Los traductores eran bilingües y familiares con el área en la que el cuestionario iba a emplearse. Para poder encontrar una traducción apropiada para términos difíciles como “sibilancias” o “sibilancias en el pecho”, se empleó la validación por parte de expertos nacionales. Los cuestionarios nacionales no contuvieron diferencias locales en el lenguaje.

Se requirió la traducción de nuevo al inglés por otro traductor para valorar si era necesaria alguna modificación de la traducción realizada. Los cuestionarios no precisaron modificaciones. El idioma empleado fue codificado (Anexo III).

## **2.4 TRATAMIENTO DE LOS DATOS**

### **2.4.1 DATOS DEMOGRÁFICOS**

Estos datos se contienen en la primera página de los cuestionarios e incluían: nombre, edad, fecha de cumplimentación del cuestionario, fecha de nacimiento, colegio, sexo, y etnia. Existían recuadros en los márgenes superiores derechos de los cuestionarios, reservados para la identificación numérica de cada cuestionario.

### **2.4.2 DATOS DE LOS CUESTIONARIOS.**

Los datos en relación a asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica se incluyeron en la base de datos según lo recogido en los cuestionarios, sin la realización de ningún cambio; aunque la información fuera inconsistente. Se incluyeron las preguntas en blanco.

Para el uso de lectores de cuestionarios, se empleó el sistema OMR (Optical Mark Recognition). Las copias de los cuestionarios quedaron almacenadas para su posterior envío al Centro de Datos; así como el nombre del software y su documentación. Este software tenía la capacidad para exportar los datos en archivo .CSV. Además era indispensable que fuera capaz de reconocer errores en la cumplimentación que serían seguidos de la comparación con el cuestionario escaneado para permitir una corrección manual. Para ello, los cuestionario se mantendrán durante un periodo de tiempo mínimo según los requerimientos del Comité Ético.

## **2.5 APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO.**

Se dispuso de la aprobación de por parte de la Consejería de Educación de la Región de Murcia. Los datos serán protegidos con las garantías de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

## **2.6 PLANTEAMIENTO ESPECÍFICO EN NUESTRO CENTRO.**

### **2.6.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA EN CARTAGENA.**

Con la aprobación de los colegios y de la Conserjería de Educación de la Región de Murcia, se realiza un cuestionario en las clases de Primer curso de Educación Primaria y Segundo curso de Educación Primaria de todos los colegios del Área de Salud de Cartagena, un total de 61 centros. En total una muestra de 2887 niños.

Se solicita la cumplimentación de un cuestionario sobre síntomas relacionados con asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, validada por el estudio ISAAC [7] (Anexo IV). Para ello, se entrega a los niños en el colegio un sobre con una carta de invitación al estudio las instrucciones pertinentes para la participación (Anexo II).

Asimismo, se solicita permiso de los padres para medir el peso a su hijo en el colegio. En caso de rechazar la participación, los padres simplemente no enviarían el cuestionario relleno al colegio en el plazo de la semana posterior a la entrega de la invitación al estudio.

### **2.6.2 CONTENIDO DE LOS CUESTIONARIOS TRADUCIDOS A ESPAÑOL.**

Las preguntas del cuestionario están construidas sobre las preguntas validadas de los cuestionarios ISAAC. Las preguntas centrales de los cuestionarios para las tres fases del estudio ISAAC se elaboraron antes de llevarse a cabo y publicarse los resultados de la fase I [101-104]. La mayoría estaban basadas en cuestionarios epidemiológicos de enfermedades

respiratorias previos al estudio ISAAC, e incluían indicadores sensibles y específicos de asma [67]. Se tradujeron a 52 idiomas y fueron empleados en todas las fases.

Las preguntas centrales han sido validadas para identificar hiperrespuesta bronquial. Debido a la experiencia en la presentación de los datos de los estudios ISAAC y debido a la identificación de nuevas informaciones extraídas de estos estudios, se han añadido nuevas preguntas para obtener más información sobre asma [11].

Los cuestionarios para hijos de 6-7 años, cumplimentados por los padres o tutores, recogen la siguiente información: datos demográficos (edad, sexo, etnia) y de síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, así como uso de medicación para su tratamiento; en el pasado y/o en los 12 meses previos. Se solicitan también datos sobre el embarazo, nacimiento, alimentación y exposición a factores ambientales durante el primer año de vida (contacto con paracetamol, antibióticos, otras medicaciones recibidas para síntomas respiratorios, si las precisó; exposición a animales, guardería, infecciones respiratorias); además de información acerca del estilo de vida presente del niño (sedentarismo, convivientes, historia de migración, tráfico en la calle del domicilio, tipo de vivienda, exposición a animales, alimentación, alteraciones del sueño o infecciones óticas /o problemas en la adquisición del lenguaje)(Anexo IV).

A continuación se detalla el contenido de cada una de las preguntas en relación a los síntomas de asma:

- Pregunta 1: Basada en el cuestionario previo de IUATLD [67]. Los “ataques” de sibilancias no son mencionados por su escasa utilidad para identificar asma persistente, que lógicamente no se caracterizan por esta presentación. Esta es una pregunta muy sensible, que tuvo éxito en las fases del ISAAC y se empleará en la GAN.
- Pregunta 2: Es una pregunta no incluida en los estudios ISAAC y que pretende establecer el momento de inicio de las sibilancias, que tiene su interés a la hora de definir los diferentes fenotipos de asma.

- Pregunta 3: La limitación del tiempo a los 12 meses anteriores, reduce el sesgo de recuerdo y se cree que es independiente del mes en el que se complete el cuestionario [105]. Se considera que esta pregunta es la herramienta más valiosa para identificar la prevalencia de sibilancias. Esta es una pregunta muy sensible, que tuvo éxito en las fases del ISAAC y se empleará en la GAN.
  
- Preguntas 4 a 6: Estas preguntas utilizadas para el estudio ISAAC ofrecen tres medidas cuantitativas alternativas de frecuencia y gravedad de las sibilancias en los últimos 12 meses. Los problemas con el concepto “ataque” y las dificultades para cuantificar la frecuencia del asma recurrente, llevaron a la inclusión de la pregunta 5, que cuantifica sibilancias persistentes. La pregunta 6 fue creada por el ISAAC para identificar asma grave agudo que no había sido investigado previamente. Estas tres preguntas se emplearon en el ISAAC para identificar la gravedad del asma, en comparación con la prevalencia de síntomas de asma, la mortalidad y la tasa de ingresos hospitalarios; que demostró correlación con estos tres parámetros [106]. En dicho artículo, la prevalencia en los 12 meses previos de asma moderada a grave comprendía al menos uno de los siguientes: cuatro o más ataques de sibilancias; uno o más despertares nocturnos a la semana debidos a sibilancias; sibilancias que producen habla entrecortada cada dos palabras seguidas. Estas preguntas se utilizaron en la fase 3 del estudio ISAAC para definir gravedad del asma y se empleará en la GAN.
  
- Pregunta 7: Esta es la primera vez en el cuestionario que se menciona la palabra “asma”. De forma deliberada se pregunta esto después de la realización de las preguntas referentes a síntomas de asma. La etiqueta de “asma” está muy influenciada por factores como la consciencia del asma, experiencia médica, factores sociales o culturales [107]. En ocasiones el asma puede sugerirse como diagnóstico en ausencia de sibilancias (por ejemplo en casos de tos crónica nocturna). Esta pregunta se empleó en todas las fases del ISAAC. No queda claro si la respuesta representa una opinión del propio padre/tutor que rellena el cuestionario, o se trata de un diagnóstico por parte de un médico. En la GAN se utilizará la misma pregunta seguida de una clarificación (pregunta 8).



- Pregunta 8: Es la pregunta adicional para concretar si el diagnóstico de asma ha sido confirmado por un médico.
- Pregunta 9: El empleo de un plan de manejo por escrito se contempla en la mayoría de las guías. Esta pregunta daría información acerca de estos planes y se analizaría junto con las preguntas de prevalencia y gravedad.
- Preguntas 10 y 10a: Ambas versan sobre el manejo y son esenciales para alcanzar el objetivo de la GAN de disminuir la proporción de pacientes con síntomas de asma que no siguen tratamiento con corticoides inhalados. Son preguntas adaptadas de la fase II del ISAAC. La especificación “cuando no estaba resfriado” se incluye para reforzar que se está interrogando acerca de la disnea, fuera de las complicaciones de los síntomas de un resfriado.
- Preguntas 11 y 11a: La información acerca de uso de medicación oral en oposición a la medicación inhalada de la pregunta previa están adaptadas de preguntas de la fase II del ISAAC. De nuevo se especifica que se trata de síntomas no relacionados con el resfriado.
- Preguntas 12 y 13: Las visitas a urgencias por síntomas de asma son esenciales para cumplir otro de los objetivos de la GAN (disminuir las tasas de ingreso por asma). También son preguntas adaptadas de la fase II del estudio ISAAC. Es cierto que diferentes patrones de manejo médico pueden contribuir a variaciones en la gravedad del asma entre países a lo largo del tiempo. Estas preguntas junto con las anteriores sobre medicación de mantenimiento, permiten relacionar tratamiento y morbilidad.
- Pregunta 14: La información sobre los ingresos hospitalarios en los 12 meses previos es esencial para que la GAN alcance uno de sus objetivos. Es una pregunta adaptada de los cuestionarios fase II del ISAAC.

- Pregunta 15: Esta pregunta, adaptada también de la fase II del estudio ISAAC, proporciona información acerca del absentismo escolar en los 12 meses previos; siendo éste un indicador de la morbilidad por asma. Permitirá a la GAN aproximarse a otro de los objetivos; disminuir el tiempo fuera de la escuela debido a los síntomas de asma.
  
- Pregunta 16: Dado que existen padres que niegan la presencia de sibilancias en las preguntas 1 y 2 del cuestionario, pero que luego afirman que su hijo presenta sibilancias con el ejercicio; esta pregunta ha de ser incluida. En cuestionarios previos del ISAAC era colocada tras la pregunta 6; que en este momento se emplea para conocer la existencia de un diagnóstico médico de asma. La GAN emplea esta pregunta de forma que vaya tras las cuestiones en materia de diagnóstico y manejo del asma.
  
- Pregunta 17: En el cuestionario GAN se realiza la siguiente pregunta en relación a tos crónica nocturna no relacionada con infecciones de vía aérea superior, como una presentación alternativa de asma. Parece que así se aumentaba la sensibilidad en el diagnóstico, aunque su efecto sobre la especificidad es desconocido. En la fase I del estudio ISAAC la tos seca nocturna en los 12 meses previos era referida con más frecuencia que las sibilancias en los 12 meses previos. Esto ocurría en todos los países a excepción de Australia, Nueva Zelanda y Suecia [108]. La fase III observó un incremento global de su prevalencia en un 0.51% cada año [109]. Esta pregunta se conserva en los cuestionarios de la GAN para monitorizar las tendencias de prevalencia con el paso del tiempo.
  
- Preguntas 18 a 25: Aunque, a diferencia del ISAAC, la GAN tiene como objetivo el estudio del asma, la monitorización de los síntomas de rinoconjuntivitis tiene su importancia para seguir explorando la relación existente entre asma y rinoconjuntivitis. Todas las preguntas principales sobre rinoconjuntivitis (preguntas 18 a 24), están basadas en estudios previos de epidemiología de enfermedades respiratorias e incluyen preguntas con indicadores tanto sensibles como específicas de los síntomas [11].

Las preguntas 18 y 20 estas han demostrado un valor predictivo positivo del 80% en la detección de rinitis en población adulta [110]. Ambas han sido utilizadas previamente en los cuestionarios de todas las fases del ISAAC. La pregunta 19 sirve para determinar la edad de inicio de los síntomas de rinoconjuntivitis. Esta pregunta concreta no está incluida dentro de los cuestionarios del estudio ISAAC.

- La pregunta 21 se empleó en el estudio EISL para determinar la presencia de rinoconjuntivitis alérgica en la infancia, pero no ha sido empleada en los estudios ISAAC.
- La pregunta 22 es la de mayor valor predictivo positivo (78%) en la detección de atopia en los pacientes con rinitis [110]. En el estudio ISAAC esta pregunta se unía a la pregunta 18 para determinar la prevalencia de rinoconjuntivitis calculando el número de niños que respondían positivamente a ambas preguntas, dividido por el total de niños que habían completado los cuestionarios. La rinoconjuntivitis se consideró en el estudio ISAAC como una variable analizable, ya que la combinación de estos síntomas era la que mejor se relacionaba con indicadores objetivos de sensibilización alérgica en las poblaciones europeas [110,111].
- La pregunta 23 se considera una manera cualitativa aproximada de la gravedad, así como de indicadores de morbilidad (gravedad referida de los síntomas, interferencia con actividad diaria, uso de medicación). Esta cuestión empleada en todas las fases del ISAAC, se emplea también en los cuestionarios GAN.
- La pregunta 24 investiga la adjudicación de la etiqueta otorgada en relación a la prevalencia de los síntomas. La etiqueta “fiebre del heno” tiene un valor predictivo positivo del 71% en la detección de atopia en los pacientes con rinoconjuntivitis [110]. No queda claro si la pregunta representa una opinión del sujeto participante o se trata de algo adjudicado por su médico. La GAN emplea esta misma pregunta extraída de los cuestionarios ISAAC, con la clarificación contenida en la pregunta 25.

- Preguntas 26 a 33: Se trata de cuestiones que exploran la prevalencia de dermatitis atópica, que tiene su interés para la GAN por su relación con el asma y la rinoconjuntivitis. Todas estas preguntas extraídas de los cuestionarios del ISAAC habían sido empleadas en estudios previos [11].
  - La pregunta 26 fue empleada antes que en los cuestionarios ISAAC para discriminar entre una dermatitis atópica leve-moderada típica y el eczema no atópico de otras dermatosis inflamatorias [112]. Posteriormente se empleó en todas las fases del ISAAC, y se empleará en los cuestionarios GAN.
  - La pregunta 27 sobre exantemas recientes (en los 12 meses previos) minimiza los problemas de un sesgo de recuerdo o de preguntas en blanco. Se utilizó previamente en los cuestionarios ISAAC.
  - La pregunta 28 ha probado una sensibilidad del 94% y una especificidad del 96%. Empleada en todas las fases del ISAAC, será también utilizada en los cuestionarios GAN.
  - La preguntas 29 y 30 miden respectivamente la cronicidad y la morbilidad de la dermatitis atópica; mientras la pregunta 31 mide gravedad, teniendo en cuenta que la pérdida de sueño una o más noches a la semana se considera sinónimo de dermatitis atópica grave.
  - La pregunta 32 investiga la adjudicación de la etiqueta otorgada en relación a la prevalencia de los síntomas. No queda claro si la pregunta representa una opinión del sujeto participante o se trata de algo adjudicado por su médico. La GAN emplea esta misma pregunta extraída de los cuestionarios ISAAC, con la clarificación contenida en la pregunta 33.

Además de los datos anteriores, ya hemos comentado que el cuestionario recoge datos sobre el estilo de vida presente del niño (datos sobre embarazo y periodo perinatal, lactancia, ejercicio, convivientes, infecciones, historia de migración, tráfico en la calle del domicilio, exposición a animales, alimentación, consumo de paracetamol, antibióticos o tabaquismo...).

Estas preguntas permitirán comparar prevalencia de enfermedad y de factores de riesgo entre centros; realizar una evaluación de la asociación entre enfermedad y factores de riesgo a nivel individual (datos intracentro) y monitorizar las tendencias de exposición a los factores de riesgo. El contenido concreto de las preguntas se detalla a continuación.

- Pregunta 34: Ya se ha comentado la hipótesis previa sobre el uso de paracetamol y su asociación con un riesgo aumentado de síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica. Se especula que el paracetamol podría tener influencia en la atopia mediante la depleción de glutatión de la vía aérea y las células del sistema inmune [29,113].
- Pregunta 35: Esta pregunta responde a la hipótesis previa de que la exposición a animales de granja durante el embarazo es un factor protector frente a síntomas de asma en el niño. En la fase II del estudio ISAAC se halló, sin embargo, que una combinación de exposición prenatal y actual estaba más fuertemente asociada a la presencia de sibilancias, necesidad de medicación, asma previa, rinoconjuntivitis y eczema [114]. A pesar de que el ISAAC no ha utilizado estas preguntas, serán empleadas en los cuestionarios de la GAN (elaboración por parte de “The Global Asthma Network SteeringGroup”).
- Pregunta 36: Existe evidencia de que un bajo peso al nacimiento se asocia con tabaquismo durante el embarazo [115]. La fase III del estudio ISAAC encontró una asociación entre bajo peso al nacimiento y un incremento en el riesgo de asma [53]. Sin embargo, los autores comentaban la limitación de que el estudio carecía de datos en relación al tabaquismo durante la gestación. El objetivo de la recogida de esta información es que se pueda finalmente establecer una asociación con los síntomas de asma.
- Pregunta 37: Las alfombras son grandes reservorios de polvo y contaminantes microbianos, y es posible que esta exposición prematura a alérgenos pueda favorecer el desarrollo de asma [116]. Esta pregunta sirve como indicador

aproximado de la exposición a polvo/contaminantes microbianos y nos permitirá asociarlo a los síntomas de asma.

- Preguntas 38 y 39: Existe evidencia previa de que la prematuridad se pueda asociar a hiperrespuesta bronquial [117]. Sin embargo, en últimas revisiones no se concluía de una asociación tan clara entre prematuridad o el bajo peso al nacimiento y síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica de forma tan generalizada. Sí que se enfatizaba que una disminución temprana de la curva de crecimiento fetal y una baja función pulmonar en la infancia temprana podían asociarse a sibilancias de tipo no atópico [52].

La recogida de información nueva a este respecto puede ayudar a arrojar luz sobre si esta condición verdaderamente supone un factor de riesgo de sibilancias, apoyando o no los hallazgos de la fase III del estudio ISAAC [53].

- Preguntas 40, 40a, 40b y 41: La hipótesis de la lactancia materna durante el primer año de vida como factor protector de desarrollo de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, es bien conocida. La introducción de lactancia artificial durante los 4 primeros meses de vida se ha asociado a un aumento de riesgo de sibilancias [118], mientras el mantenimiento de lactancia materna durante los 6 primeros meses de vida se ha relacionado con una disminución del riesgo de sibilancias transitorias de la infancia [119]. Ya hemos comentado que en el caso del estudio ISAAC fase III estas asociaciones no fueron encontradas, y que incluso podía relacionarse la lactancia materna con mayor gravedad de los síntomas de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica en la población de 6-7 años [120].

Las preguntas 40, 40 a y 40 b definen el tiempo de duración de la lactancia materna, si la hubo; y el tiempo de lactancia materna exclusiva. La pregunta 41 ha sido añadida en los cuestionarios GAN para definir el tipo de lactancia (leche materna, de fórmula, entera pasteurizada, ultrapasteurizada, desnatada pasteurizada, leche fresca hervida o sin hervir, leche de soja, de cabra) que recibía el niño con más frecuencia en el primer año de vida.

- Pregunta 42: Ya se comentó que el uso de paracetamol en el primer año de vida se ha asociado previamente con un incremento del riesgo de presentar síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica [113]. Datos apoyados por la fase III del estudio ISAAC [31]. Sin embargo, la evidencia creciente en los últimos años parece no estar de acuerdo [26,33]. Esta pregunta recogerá información sobre el uso de paracetamol durante el primer año de vida, permitiendo compararlo con los síntomas de asma.
  
- Preguntas 43, 44, 44a y 44b: El empleo de antibióticos en el primer año de vida se ha asociado previamente a un incremento del riesgo de síntomas asma [26, 34, 35]. El estudio ISAAC fase III concluyó una asociación entre el uso de antibióticos en el primer año de vida y un riesgo incrementado de síntomas de sibilancias en el año previo [26,34]. Sin embargo, parece que en los últimos años se llega a la misma conclusión que con el uso de paracetamol: la confusión producida por la indicación de estos tratamientos sería la causa de la asociación y no el efecto del antibiótico (o el paracetamol) en sí mismos [26,34]. Es por ello que las pregunta 43, 44, 44a y 44b fueron creadas por la GAN para establecer el número de infecciones respiratorias en el primer año de vida y si éstas fueron tratadas con antibióticos. De esa manera se pretende establecer si la asociación de antibióticos se establece con el hecho de padecer infecciones respiratorias (otro posible factor de riesgo en sí para el desarrollo de síntomas de asma), o si esta relación se establece con el consumo en sí mismo de antibióticos.
  
- Pregunta 45: Con la misma base que la pregunta 37, esta cuestión interroga acerca de la exposición del niño a piel de oveja.
  
- Preguntas 46 y 47: Esta pregunta responde a la hipótesis previa de que la exposición a alérgenos se asocia con un riesgo incrementado de síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica. En la fase III del estudio ISAAC se encontró que una exposición temprana a los gatos es un factor de riesgo de síntomas de estas enfermedades en la infancia, especialmente en países desarrollados [40].

Estas preguntas sobre la posesión de perro o gato en el interior del domicilio, por tanto, se mantienen en los cuestionarios GAN.

- Pregunta 48: Se encuentra en relación a la pregunta 35, extraída de los cuestionarios ISAAC. Esta pregunta se creó para los cuestionarios GAN con la idea de probar la teoría de la combinación entre exposición prenatal y temprana a animales de granja [26, 114].
- Preguntas 49, 50 y 50a: Interrogan acerca de los episodios de sibilancias y su manejo durante el primer año de vida. Son preguntas extraídas del estudio EISL que han sido validadas para obtener datos de sibilancias por debajo de los 36 meses de vida, y para identificar aquellos niños con riesgo de asma.
- Preguntas 51, 51a, 52 y 52a: Se trata de preguntas añadidas por el cuestionario GAN para obtener información acerca de otros factores de riesgo como la asistencia a guardería o escuela infantil. Son preguntas extraídas del cuestionario alemán ISAAC fase II.
- Preguntas 53 a 55: La fase III del ISAAC tenía la hipótesis de que el ejercicio regular y la buena forma física eran protectores frente a asma. Los posibles factores de riesgo serían el sedentarismo y la falta de forma física. Se encontró una asociación positiva entre actividad física síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica en adolescentes; pero no en niños [49]. Además tanto en niños como en adolescentes, se observó un incremento del riesgo de síntomas de asma asociado a 5 o más horas diarias de televisión (preguntas 53 y 54). La pregunta 55, además, incluye sedentarismo por tiempo empleado en el uso del ordenador, la videoconsola o *Smartphone*. Estos datos permiten la clasificación de los participantes en grupos según su nivel de ejercicio y la determinación de si son sedentarios.
- Pregunta 56: Extraída del estudio EISL con una modificación (en lugar de “ha tenido neumonía” se emplea “ha sido diagnosticado de neumonía”) para tratar de



darle más robustez a la afirmación. Esta información permite establecer asociaciones entre el diagnóstico de neumonía o bronconeumonía y los síntomas de asma.

- Pregunta 57: Esta pregunta acerca de si el participante tiene hermanos gemelos se ha añadido a los cuestionarios GAN para evitar confusiones cuando se completen las siguientes preguntas sobre los hermanos.
- Preguntas 58 y 59: En el estudio ISAAC se planteó la hipótesis de que un número elevado de familiares estaría asociado a un riesgo disminuido de síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica. Se observó una disminución de la incidencia acumulada y prevalencia de rinoconjuntivitis, así como una disminución de la incidencia acumulada de asma con el número creciente de hermanos [121]. Sin embargo, posteriormente se ha observado que existe una mayor gravedad de los síntomas de asma entre niños con familias más numerosas, pareciendo éste un fenómeno generalizado que precisa de mayor investigación. Estas preguntas permiten identificar los efectos del orden de nacimiento y el número de hermanos de una familia.
- Pregunta 60, 60a y 61: El estudio ISAAC planteó la hipótesis de que los emigrantes a un nuevo país adoptarían la prevalencia de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica de dicho país con el paso del tiempo. Se observó que una migración reciente a países de elevada prevalencia/países más desarrollados se asocia a menor prevalencia de enfermedades alérgicas. Es posible, por ello, que el ambiente pre-migración sea protector. Sin embargo, este efecto disminuye rápidamente con el paso del tiempo de estancia en el país hospedador [102]. Además de las preguntas empleadas en el estudio ISAAC se añade otra más para identificar el país de origen de todos los inmigrantes. Estas preguntas permiten determinar el efecto del paso del tiempo en el país hospedador, así como el efecto del país de origen en los síntomas de asma.

- Preguntas 62 y 63: Son preguntas añadidas por la GAN para recoger información sobre otros factores de riesgo como el tipo de suelo del dormitorio del niño (si es moqueta o suelo de superficie lisa, con o sin alfombras) o si es un suelo descubierto; y si ha habido que cambiar este tipo de suelo a causa de los síntomas de alergia que presentaba el niño. Son preguntas extraídas del cuestionario alemán de la fase II del ISAAC que permitirán establecer si existe relación con los síntomas de asma.
  
- Pregunta 64: La hipótesis que planteó el estudio ISAAC al respecto de los efectos de la contaminación por tráfico y el asma es que todos estos irritantes respiratorios (dióxido de sulfuro SO<sub>2</sub>, óxidos de nitrógeno NO<sub>x</sub>) y las partículas de la combustión del diesel, serían causantes de inflamación de la vía aérea. Incrementando el contacto de los tejidos con los alérgenos inhalados, aumentaría la probabilidad de respuesta alérgica durante la infancia [122]. En la fase III del ISAAC se encontró una relación positiva entre la exposición a tráfico de camiones referida en la calle del domicilio y los síntomas de asma [123]. En los cuestionarios GAN se mantiene la pregunta.
  
- Pregunta 65: Previamente el ISAAC planteó la hipótesis de que una dieta basada en vegetales protegía frente al asma y alergias y que una dieta “Occidental” se asociaba a mayor riesgo de asma alergias. Se consideraron productos protectores el almidón, cereales, arroz, verduras, frutas, pescados, mariscos, fibra, frutos secos y aceite de oliva. Fueron considerados factores de riesgo el consumo de ácidos grasos *trans* y comida rápida. No se emplearon cuestionarios cortos, sino cuestionarios largos retrospectivos o prospectivos o cuestionarios de frecuencia de alimentos. En la fase III del estudio ISAAC se encontró una asociación negativa entre consumo de comida rápida y asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica; y una asociación positiva entre estos síntomas y el consumo de fruta y verdura [58]. En los cuestionarios GAN se incluyen los ítems del cuestionario de la fase III del estudio ISAAC, con algunas variaciones: separación entre verduras frescas y cocinadas, adición de bebidas gaseosas o refrescos, y puntualizaciones en la comida rápida. Dado que se desconoce el origen de su naturaleza perjudicial, se

separa la comida rápida en los cuestionarios, en un intento de aquilatar dicho origen. Las comidas en restaurantes de comida rápida como *McDonald's* y *Burger King* son comunes en casi todos los países, lo que permite que las hamburguesas se estudien como grupo aparte. Otras comidas que han sido separadas son los cereales, excluyendo el pan; aceite de oliva; otros lácteos (incluyen queso y yogur); y azúcar (incluye dulces, caramelos, chucherías).

Estas preguntas permiten asociar individualmente cada elemento con los síntomas o compararlos en combinaciones como la dieta Mediterránea, una dieta vegetariana, etc. Nuestro centro, como representante de una dieta mediterránea, empleará el denominado Score de dieta Mediterránea [57]. Este score ha sido empleado en estudios previos en nuestro país [25], simplificación basada en un score previo [124]. Para ello, se tiene en cuenta el consumo de fruta, verdura, pescado, legumbres, cereales, frutos secos, arroz, pasta, patata y aceite de oliva; considerados como alimentos incluidos en la dieta Mediterránea. Se puntúa el consumo de estos alimentos en una escala constituida por 0, 1 y 2; de menor a mayor frecuencia de consumo. Alimentos como la carne, lácteos, huevos, margarina/mantequilla, pan, azúcares, bebidas refrescantes o la comida rápida; considerados como fuera de la dieta Mediterránea, puntuaron su consumo en una escala constituida por 0, 1 y 2; de mayor frecuencia a menor frecuencia de consumo. La suma de los puntos para cada alimento daría una puntuación total de 0 a 44 puntos, sabiendo que a mayor puntuación, mayor adherencia a la dieta mediterránea.

Aquellos niños que no tuvieron estos datos de alimentación completos en el cuestionario, no fueron incluidos en el cálculo del score de dieta mediterránea; y, por tanto, se excluyeron del análisis en el que se empleó esta variable.

- Preguntas 66 y 67: En relación a las preguntas 46 y 47. Estas preguntas del estudio ISAAC sobre la posesión de perro o gato en el interior del domicilio en los 12 meses previos se mantienen en los cuestionarios GAN.

- Pregunta 68: En relación a la pregunta 42, recoge exposición a paracetamol en los últimos 12 meses.
- Preguntas 69 a 75: Son preguntas específicas de nuestro cuestionario para determinar la existencia de otitis de repetición, retrasos en la adquisición del lenguaje, pérdida de audición, ronquido o apneas nocturnas y tendencia a respirar con la boca abierta. Estos síntomas de afectación del área ORL se relacionarán con los síntomas de asma y/o rinoconjuntivitis. Estas preguntas añadidas no serán analizadas en el actual estudio.

### 2.6.3 MEDIDAS DE PESO Y TALLA

En la fase III del estudio ISAAC se propuso la hipótesis de que el peso excesivo de un niño, en comparación con su altura, podría estar asociado a un incremento de los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica. No se obtuvieron de la literatura preguntas muestra a esta cuestión. Había algunos artículos que comentaban la poca fiabilidad de las medidas referidas, pero otros no encontraban diferencias significativas entre el peso y talla medidos y los referidos. Finalmente la fase III del estudio ISAAC pudo mostrar asociaciones entre obesidad y síntomas de asma, con una clara relación dosis-efecto entre la magnitud del riesgo de síntoma de asma y dermatitis atópica que es mayor en obesos que en niños con sobrepeso [49]. El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante la fórmula conocida:  $\text{peso(kg)}/\text{talla(m)}^2$ . Aunque en la mayoría de los centros se recogieron las medidas referidas (72% referidas por los padres en la población de niños y 76% referidas por los propios adolescentes), éstas no mostraron diferencias significativas con las medidas tomadas. Sin embargo, existe evidencia reciente de que la mitad de los padres infra estiman el peso o estado de obesidad de sus hijos, mientras una minoría infraestiman el peso normal [125]. Por tanto, en el caso de la GAN, se decidió que el personal de los colegios serían los encargados de medir peso y talla mediante un protocolo estandarizado.

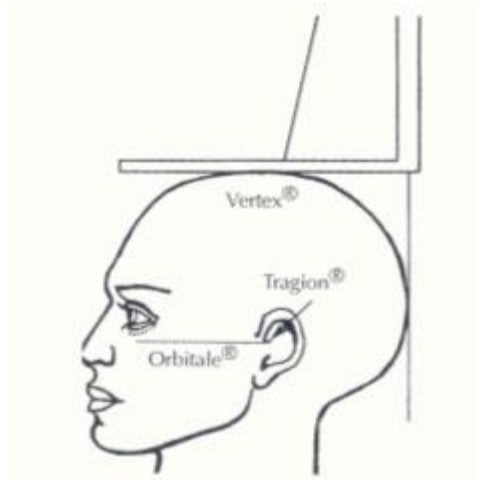
En todos nuestros centros la recogida de datos de peso y talla se cumplió según el protocolo exigido por la GAN [11]:

#### 2.6.3.1 PROCOLO DE MEDIDA DE ALTURA

La medición del peso y la talla de todos los niños se llevó a cabo en cada uno de los colegios por parte del personal perteneciente a la investigación, con la colaboración del personal docente. La medida se realizó sin zapatos, sobre una superficie dura, y en una sola medición. Se midió la distancia entre la parte más alta de la cabeza (vértex) y la planta de los pies. Para ello se empleó un tallímetro calibrado portátil (tallímetro Seca®, Hamburgo, Alemania). Se pidió a cada participante que se mantuviera erguido sobre la parte central de la base, y con su espalda pegada al tallímetro; pies juntos con los talones pegados tocando el tallímetro. La cabeza debía mantenerse en el plano de Frankforte (plano cefalométrico que pasa por el punto infraorbitario; punto más bajo del reborde inferior de la órbita; y por el porion, punto más alto del conducto auditivo externo. (Ver Figura 12).

Antes de cada medición, se alineó apropiadamente la cabeza del participante elevando su barbilla hasta que se alcanzó dicho plano. Posteriormente se le solicitó al cada niño que respirara profundamente manteniendo el aire. Entonces se deslizó hacia abajo el soporte móvil horizontal hasta contactar con su cabeza. Una vez hecho esto se anotó la medida más cercana a la décima de cm (0.1 cm) y se anotó en los cuestionarios. Puesto que nuestros cuestionarios no tenían hueco disponible en la casilla correspondiente introducir decimales, éstos tuvieron que ser introducidos con posterioridad y de forma manual en la base de datos.

Cuando la persona encargada de la medición era más baja que el participante, utilizaba un soporte para elevar su altura y poder mantener los ojos en el plano horizontal sobre la parte graduada del tallímetro.



**Figura 12.** Plano de Frankfort trazado entre el punto infraorbitario y el porion.

#### 2.6.3.2 PROTOCOLO DE MEDIDA DE PESO

Se emplearon básculas calibradas Seca® (Hamburgo, Alemania), que se colocaron sobre una superficie dura y lisa. Las mediciones se realizaron sin zapatos y ropa ligera, con una sola medición por participante. Se presionaba la zona central de la báscula para encenderla. Una vez que el “cero” aparecía, se solicitaba al participante que subiera a la báscula y se mantuviera de pie y erguido sin apoyarse en ningún sitio, mirando al frente y dejando caer los brazos a ambos lados y su peso sobre ambos pies. La lectura se realizaba en unos segundos. Una vez que los números aparecían, cambiaban hasta mantener una cifra quieta, sin variaciones. Esta cifra se anotaba en la caja del cuestionario destinada a ello, aproximando la medida a la décima de kilo (0.1 kg). Dado que nuestros cuestionarios no tenían hueco disponible en la casilla correspondiente introducir decimales, éstos tuvieron que ser introducidos con posterioridad y de forma manual en la base de datos.

## 2.7 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se empleó para el análisis estadístico de los datos, el programa STATA v13, copyright © Texas, USA. Las principales variables empleadas para la clasificación de casos y controles fueron las siguientes: presencia de sibilancias en los 12 meses previos (pregunta 3), diagnóstico de asma confirmado por un médico (pregunta 8), síntomas de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos (pregunta 22), diagnóstico de fiebre del heno o rinoconjuntivitis alérgica confirmado por un médico (pregunta 25), síntomas compatibles con eczema en sus localizaciones típicas (pregunta 28) y dermatitis atópica confirmada por un médico (pregunta 33).

Antes de iniciar el análisis estadístico, se crearon dos variables nuevas. La primera de ellas fue el índice de masa corporal (IMC), calculado en función del peso y la talla del niño según la fórmula:  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla (m)}^2$ . Se creó además otra variable para simplificar el estudio del consumo de paracetamol durante el embarazo según las respuestas a la pregunta número 34. Se reorganizó en 3 respuestas posibles: nunca, al menos una vez durante el embarazo y finalmente un consumo mínimo de una vez al mes. De esta manera, las respuestas 3 y 4 se sumaron y la respuesta 5 se codificó como respuesta en blanco.

Para incluir como variable la exposición a moqueta en domicilio, se simplificó la pregunta 62a del cuestionario, de manera que toda respuesta positiva se englobó dentro de la categoría “suelos con moqueta en el dormitorio del niño (en el pasado o en el presente).”

Se realizó un análisis descriptivo para mostrar las características demográficas y la relación de casos y controles en cada grupo. Seguidamente se llevó a cabo un análisis univariante mediante la Chi-cuadrado de Pearson para variables categoriales, y la t-Student para variables cuantitativas continuas. Se obtuvieron las razones de proporciones y sus respectivos intervalos de confianza (OR; IC 95%) y el valor predictivo (p-valor) para cada una de las variables dependientes consideradas posibles factores de riesgo o protectores de las variables resultado. Fueron incluidas las principales variables asociadas previamente a asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópicas; es decir, aquellos factores mencionados durante la

introducción de nuestro estudio (sexo, raza, altura, peso, índice de masa corporal, nacidos en España, tabaquismo durante el embarazo, consumo de paracetamol durante el embarazo, prematuridad, duración de la lactancia materna, consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses de vida, consumo de antibióticos en los primeros 12 meses de vida, sibilancias en los primeros 12 meses de vida, edad de inicio de la guardería, diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía, presencia actual o en el pasado de suelos de moqueta en domicilio, frecuencia semanal de realización de ejercicio físico, horas diarias de televisión, horas diarias de ordenador/tablet/Smartphone, frecuencia de paso de camiones por su calle, nº de hermanos mayores, frecuencia semanal de consumo de los diferentes grupos de alimentos y Score de dieta Mediterránea ). Finalmente se realizó un análisis logístico multivariado con el cálculo de las razones de proporciones ajustadas y sus intervalos de confianza (aOR; IC 95%), así como el p-valor.

Previo al análisis logístico multivariado, se procedió a la realización de un análisis multinivel, con la utilización del programa estadístico SPSS 15.0, Copyright © SPSS Inc, 1989-2006, Chicago, USA. No se encontraron diferencias entre los resultados obtenidos mediante el análisis multivariante y el análisis multinivel, por lo que se expondrá sólo el primero de ellos. Probablemente el hecho de tener un gran número de niveles incluidos en el análisis (61 niveles o colegios de estudio), con un relativo escaso tamaño muestral (mínimo de 13 y máximo de 131 participantes por centro), impide establecer las diferencias entre ellos.

En análisis multivariante realizado para cada variable, se buscaron posibles colinealidades y factores de confusión, explorando los efectos de la inclusión/exclusión en el análisis de las principales variables. Así pues se incluyeron dos análisis multivariantes diferentes para cada variable, con y sin la presencia de las variables “sibilancias en los 12 meses previos” y “diagnóstico previo de neumonía y bronconeumonía”, ya que ambas habían demostrado colinealidad con otras variables.



### III. RESULTADOS

#### 3.1 TOTAL DE PARTICIPANTES

Se invitó a participar en el estudio a un total de 61 colegios en el Área de Cartagena, incluyéndolos a todos. Participaron todos los centros (14 concertados y 47 públicos), con un total de 2887 niños. Las tasas de participación en Primer curso de Primaria fueron del 73.1% en los centros concertados y un 62.3% en los públicos. En Segundo curso, las tasas fueron del 73.1% y 65.1%, respectivamente. La tasa de participación global fue de un 66.7%. Se desconoce si se estableció en este punto algún sesgo de selección (por ejemplo, los padres de niños con obesidad son más reticentes a que sean pesados en el colegio). Del total de participantes se excluyeron aquellos que no cumplían criterios estrictos de edad (6-7 años).

El siguiente diagrama representa la muestra total de niños tras la recogida de los datos:

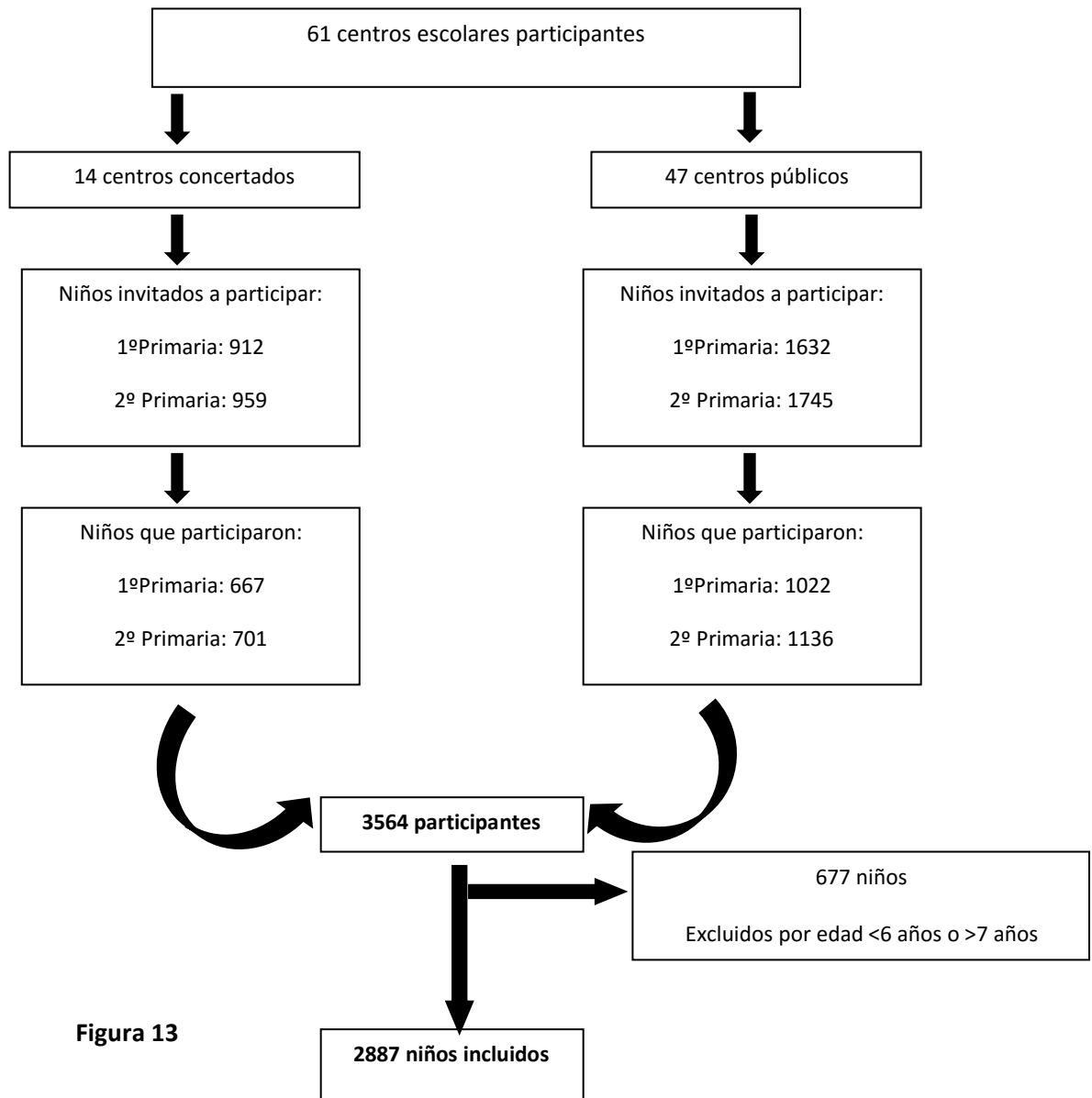
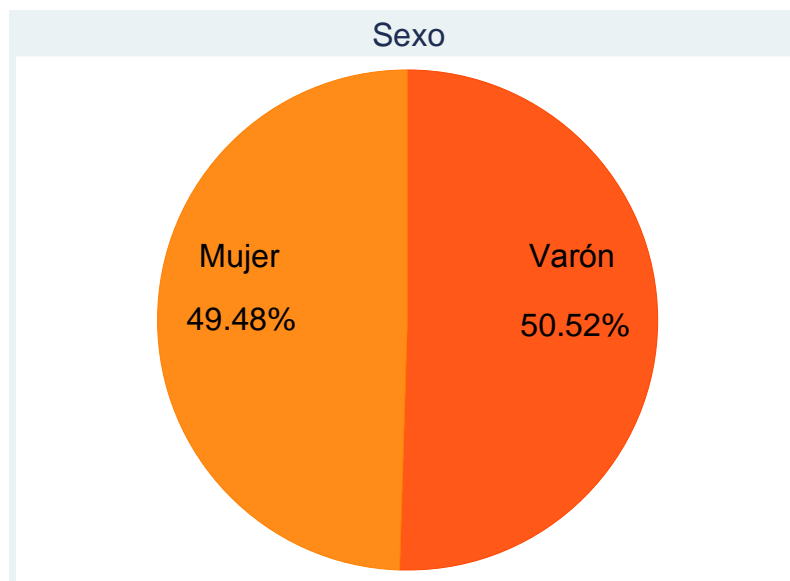
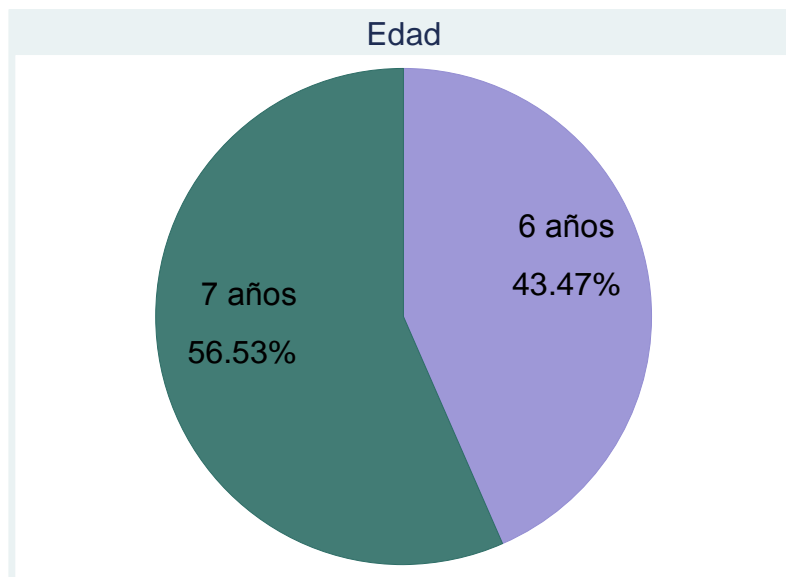
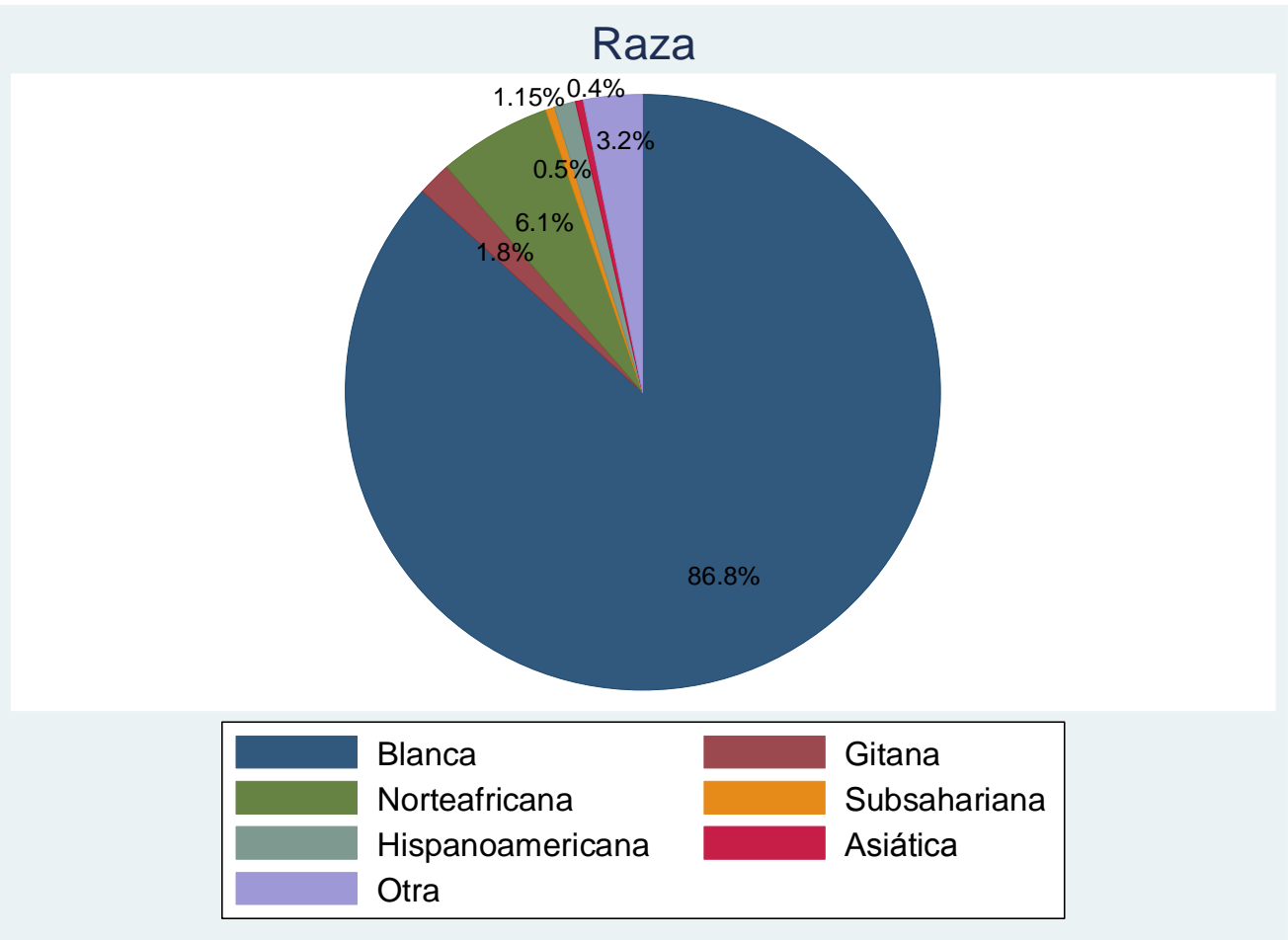


Figura 13

### 3.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN Y ANÁLISIS UNIVARIANTE.

La edad de los participantes estaba entre los 6 años (1255 niños) y los 7 años (1632). 1456 eran varones y 1426 eran mujeres. Prácticamente la totalidad de los participantes habían nacido en nuestro país.



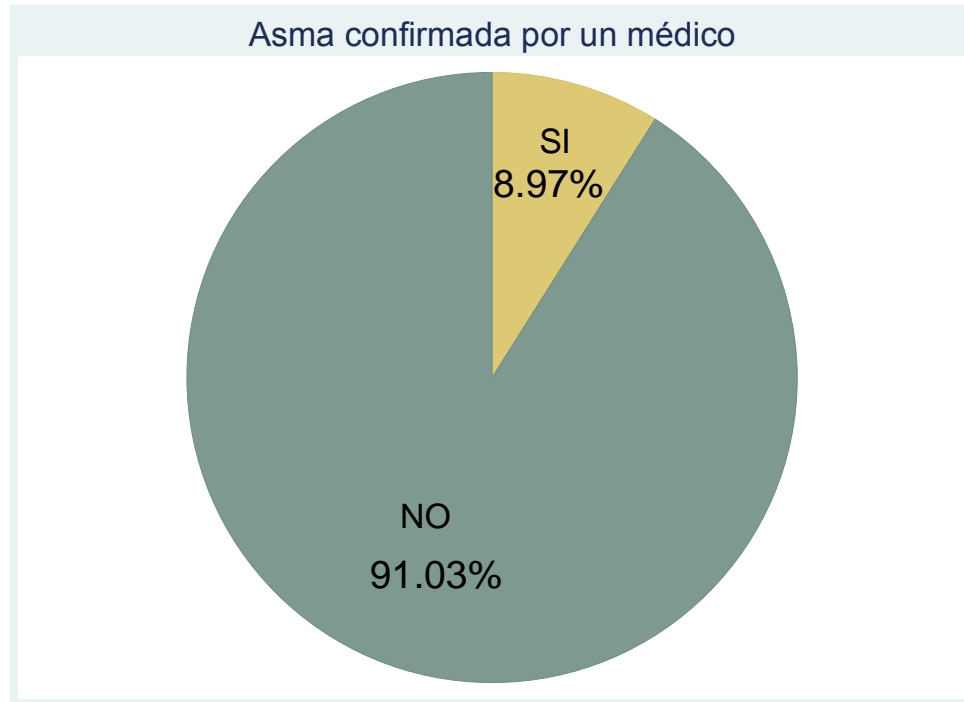


### 3.2.1 SIBILANCIAS EN LOS 12 MESES PREVIOS Y ASMA CONFIRMADA POR UN MÉDICO.

Un total de 2831 de padres de escolares respondieron a la pregunta relacionada con la presencia de sibilancias en los 12 meses previos; 2491 respondieron negativamente y 340 positivamente. Esto supone una prevalencia de 12.01% de sibilancias recientes (13.77% en niños y 10.24% en niñas), con diferencias significativas entre sexos ( $p=0.004$ ).



Un total de 2854 de padres de escolares respondieron a la pregunta relacionada con la presencia de sibilancias en los 12 meses previos; 2598 respondieron negativamente y 256 positivamente. Esto supone una prevalencia de diagnóstico médico de asma del 8.97% (10.36% en niños y 7.57% en niñas), con diferencias significativas entre sexos ( $p=0.009$ ).



A continuación se detalla el análisis univariante de estos dos grupos de escolares en forma de tabla.

**Tabla 3.** Descripción demográfica en los grupos con y sin sibilancias en los 12 meses previos.

	Con sibilancias n=340	Sin sibilancias n=2491	OR (IC 95%)	p-valor
<b>Varón</b>	197 (57.9)	1234 (49.6)	1.4 (1.1-1.8)	<b>0.004</b>
<b>Caucásico</b>	254 (87.5)	1747 (86.8)	1.1 (0.7-1.6)	0.71
<b>Altura (cm)</b>	124.1 ± 6.3	123.8 ± 6.4		0.45
<b>Peso (kg)</b>	28.0 ± 6.6	27.0 ± 6.1		<b>0.008</b>
<b>BMI</b>	18.0 ± 3.1	17.5 ± 2.9		<b>0.002</b>
<b>Nacido en España</b>	334 (99.7)	2400 (97.6)	0.1 (0.0-0.7)	<b>0.01</b>
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	64 (19.2)	389 (15.9)	1.3 (0.9-1.7)	0.12
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>				
Nunca	144 (46.4)	1118 (50.4)		
Al menos una vez	127 (41.0)	844 (38.0)		0.43
1 vez al mes o más	39 (12.6)	257 (11.6)	1.6 (1.1-2.4)	
<b>Prematuridad</b>	41 (12.2)	236 (9.6)	1.3 (0.9-1.9)	0.14
<b>Duración de lactancia materna</b>				
<6 meses	150 (55.8)	981 (50.8)		
6-12 meses	81 (30.1)	560 (29.0)		<b>0.017</b>
>12 meses	38 (14.1)	389 (20.2)		
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	214 (64.3)	1317 (54.6)	1.5 (1.2-1.9)	<b>0.001</b>
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	170 (51.7)	892 (37.2)	1.8 (1.4-2.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sibilancias en los primeros 12 meses</b>	179 (54.1)	485 (20.1)	5.0 (3.7-6.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	16.7 ± 6.8	16.5 ± 7.4		0.75
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	131; 39.8	309 (12.8)	4.5 (3.5-5.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Suelos con moqueta en dormitorio</b>	17 (6.8)	148 (7.6)	0.9 (0.5-1.5)	0.45
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>				
Nunca/ocasionalmente	70 (21.5)	464 (19.3)		
1-2 veces/semana	149 (45.7)	1008 (41.9)		0.11
3 veces/semana o más	107 (32.8)	934 (38.8)		
<b>Televisión (horas diarias)</b>				
<1h	63 (19.1)	484 (20.0)		
1h o más pero <3h	179 (54.2)	1381 (57.9)		0.44
3h o más pero <5h	58 (17.6)	387 (16.0)		
5h o más	30 (9.1)	170 (7.0)		
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>				
<1h	174 (53.9)	1515 (62.9)		
1h o más pero <3h	111 (34.4)	706 (29.3)		<b>0.008</b>
3h o más pero <5h	25 (7.7)	118 (4.9)		
5h o más	13 (4.0)	70 (2.9)		
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>				
Nunca	102 (30.6)	841 (34.8)		
No frecuentemente	172 (51.7)	1133 (46.9)		0.31
Frecuentemente durante el día	48 (14.4)	378 (15.6)		
Frecuentemente día y noche	11 (3.3)	65 (2.7)		
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.83 ± 1.2	0.72 ± 0.9		0.08
<b>Score dieta Mediterránea</b>	23.5 ± 3.3	23.56 ± 3.3		0.84

**Tabla 4.** Descripción demográfica en los grupos con y sin diagnóstico de asma confirmado por un médico.

	<b>Con Asma n=256</b>	<b>Sin Asma n=2598</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	149 (58.2)	1289 (49.7)	1.4 (1.1-1.8)	<b>0.009</b>
<b>Caucásico</b>	183 (81.3)	1844 (87.6)	0.6 (0.4-0.9)	<b>0.007</b>
<b>Altura (cm)</b>	124.0 ± 6.2	123.8 ± 6.4		0.67
<b>Peso (kg)</b>	28.0 ± 6.7	27.0 ± 6.1		<b>0.02</b>
<b>BMI</b>	18.1 ± 3.3	17.5 ± 7.9		<b>0.003</b>
<b>Nacido en España</b>	248 (99.2)	2511 (97.8)	0.4 (0.0-1.6)	0.13
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	56 (22.6)	404 (15.7)	1.6 (1.1-2.2)	<b>0.005</b>
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>				
Nunca	97 (43.7)	1182 (50.8)		
Al menos una vez	90 (40.5)	884 (38.0)		<b>0.05</b>
1 vez al mes o más	35 (15.8)	263 (11.3)		
<b>Prematuridad</b>	37 (15.0)	248 (9.7)		<b>0.008</b>
<b>Duración de lactancia materna</b>				
<6 meses	104 (53.3)	1035 (51.2)		
6-12 meses	59 (30.3)	591 (21.2)		0.56
>12 meses	32 (16.4)	397 (19.6)		
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses de vida</b>	164 (67.0)	1386 (54.8)	1.7 (1.3-2.2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	135 (56.0)	947 (37.7)	2.1 (1.6-2.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sibilancias en primeros 12 meses</b>	156 (63.2)	517 (20.5)	6.7 (5.0-8.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	15.7 ± 7.5	16.6 ± 7.4		0.13
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	109 (45.0)	341 (13.5)	5.2 (3.9-7.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Suelo con moqueta en el dormitorio</b>	12 (6.6)	151 (7.5)	0.9 (0.4-1.6)	0.75
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>				
Nunca/ocasionalmente	53 (21.5)	490 (19.5)		
1-2 veces/semana	122 (49.6)	1044 (41.6)		<b>0.007</b>
3 veces/semana o más	71 (28.9)	977 (38.9)		
<b>Televisión (horas diarias)</b>				
<1h	42 (16.9)	503 (19.9)		
1h o más pero <3h	134 (54.0)	1441 (57.1)		0.17
3h o más pero <5h	48 (19.4)	403 (16.0)		
5h o más	24 (9.7)	179 (7.1)		
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>				
<1h	130 (53.9)	1572 (62.5)		
1h o más pero <3h	83 (34.4)	745 (29.6)		
3h o más pero <5h	17 (7.1)	127 (5.1)		<b>0.04</b>
5h o más	11 (4.6)	72 (2.9)		
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>				
Nunca	70 (7.3)	886 (35.1)		
No frecuentemente	123 (49.8)	1190 (47.1)		<b>0.05</b>
Frecuentemente por el día	42 (17.0)	386 (15.3)		
Frecuentemente día y noche	12 (4.9)	65 (2.6)		
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.8 ± 1.3	0.7 ± 0.9		<b>0.04</b>
<b>Score dieta Mediterránea</b>	23.7 ± 3.3	23.5 ± 3.3		0.36

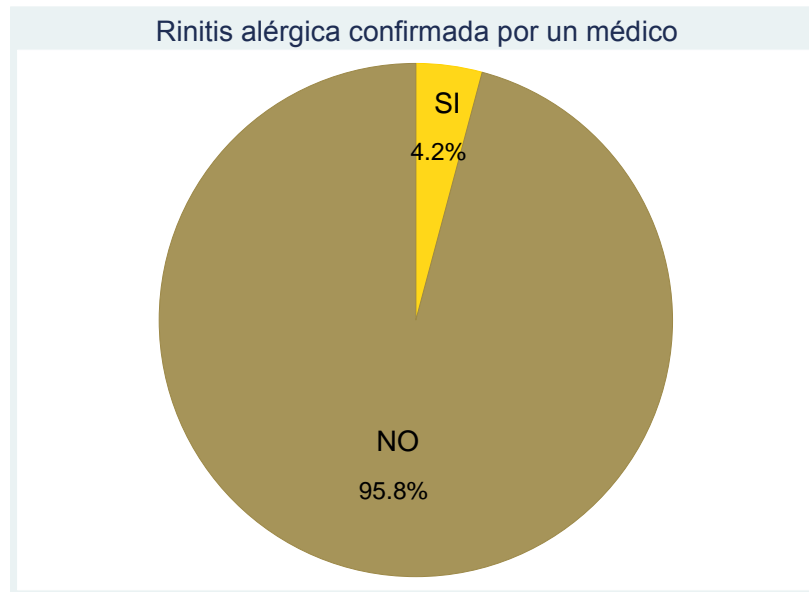


### 3.2.2 SÍNTOMAS DE RINOCONJUNTIVITIS EN LOS 12 MESES PREVIOS Y FIEBRE DEL HENO O RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA CONFIRMADA POR UN MÉDICO.

Un total de 2708 de padres de escolares respondieron a la pregunta relacionada con la presencia de síntomas de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos; 2490 respondieron negativamente y 218 positivamente. Esto supone una prevalencia de 8.05 % de síntomas de rinoconjuntivitis (8.77% en niños y 7.34% en niñas), sin diferencias significativas entre sexos ( $p=0.17$ ).



Un total de 2787 de padres de escolares respondieron a la pregunta relacionada con la presencia de síntomas de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos; 2670 respondieron negativamente y 117 positivamente. Esto supone una prevalencia de diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica o fiebre del heno del 4.20% (4.51% en niños y 3.89% en niñas), sin diferencias significativas entre sexos ( $p=0.42$ ).



A continuación se detalla el análisis univariante de estos dos grupos de escolares en forma de tabla.

**Tabla 5.** Descripción demográfica en los grupos con y sin síntomas de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos.

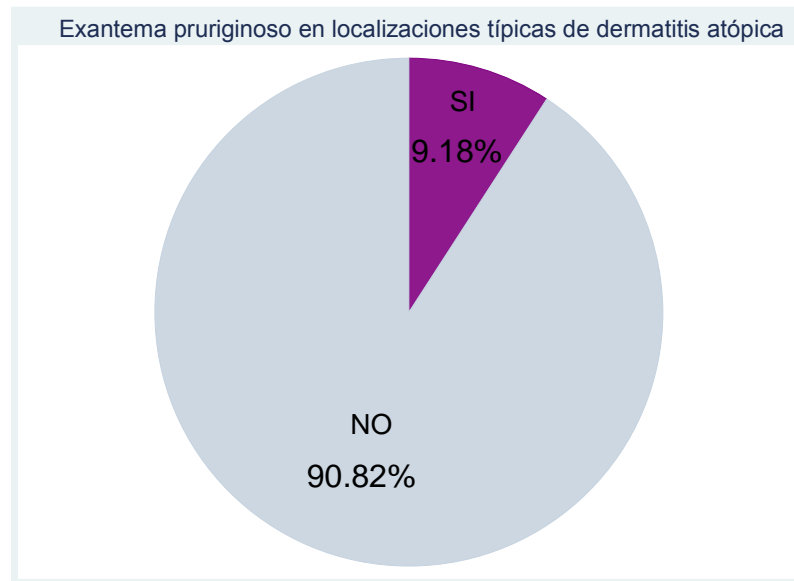
	Con síntomas de RCJ n=218	Sin síntomas de RCJ n=2490	OR (IC 95%)	p-valor
<b>Varón</b>	119 (54.6)	1238 (49.8)	1.2 (0.9-1.6)	0.17
<b>Caucásico</b>	154 (89.5)	1770 (86.8)	1.3 (0.8-2.3)	0.3
<b>Altura (cm)</b>	124.7 ± 6.5	123.8 ± 6.4		0.06
<b>Peso (kg)</b>	27.8 ± 6.3	27.1 ± 6.2		0.09
<b>BMI</b>	17.8 ± 2.8	17.5 ± 2.9		0.26
<b>Nacido en España</b>	214 (99.1)	2408 (97.8)	2.4 (0.6-20.4)	0.21
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	47 (21.8)	379 (15.4)	1.5 (1.1-2.2)	<b>0.01</b>
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>				
Nunca	82 (41.6)	1138 (51.1)		
Al menos una vez	83 (42.1)	844 (37.9)		<b>0.02</b>
1 vez al mes o más	32 (16.2)	245 (11.0)		
<b>Prematuridad</b>	26 (12.0)	233 (9.5)	1.3 (0.8-2.0)	0.23
<b>Duración de lactancia materna</b>				
<6 meses	100 (58.1)	978 (50.5)		
6-12 meses	47 (27.3)	570 (29.4)		0.11
>12 meses	25 (14.5)	388 (20.1)		
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses de vida</b>	124 (60.2)	1337 (55.0)	1.2 (0.9-1.7)	0.15
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	91 (43.5)	932 (38.7)	1.2 (0.9-1.6)	0.17
<b>Sibilancias en primeros 12 meses</b>	90 (42.5)	548 (22.6)	2.5 (1.9-3.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	16.2 ± 7.2	16.6 ± 7.4		0.52
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	63 (29.7)	359 (14.8)	2.4 (1.7-3.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Suelo con moqueta en el dormitorio</b>	13 (8.3)	143 (7.3)	1.1 (0.6-2.1)	0.66
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>				
Nunca/ocasionalmente	40 (18.9)	472 (19.6)		
1-2 veces/semana	93 (43.9)	1016 (42.1)		0.89
3 veces/semana o más	79 (37.3)	923 (38.3)		
<b>Televisión (horas diarias)</b>				
<1h	34 (16.0)	488 (20.1)		
1h o más pero <3h	117 (54.9)	1386 (57.1)		0.15
3h o más pero <5h	44 (20.7)	381 (15.7)		
5h o más	18 (8.5)	171 (7.1)		
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>				
<1h	123 (59.4)	1500 (62.1)		
1h o más pero <3h	56 (27.1)	722 (29.9)		<b>0.002</b>
3h o más pero <5h	23 (11.1)	119 (4.9)		
5h o más	5 (2.4)	75 (3.1)		
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>				
Nunca	58 (27.4)	864 (35.6)		
No frecuentemente	115 (54.3)	1132 (46.6)		<b>0.006</b>
Frecuentemente por el día	28 (13.2)	373 (15.4)		
Frecuentemente día y noche	11 (5.2)	58 (2.4)		
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.7 ± 1.3	0.7 ± 0.9		0.36
<b>Score dieta Mediterránea</b>	23.8 ± 3.3	23.5 ± 3.3		0.35

**Tabla 6.** Descripción demográfica en los grupos con y sin diagnóstico de rinitis alérgica o fiebre del heno confirmado por un médico.

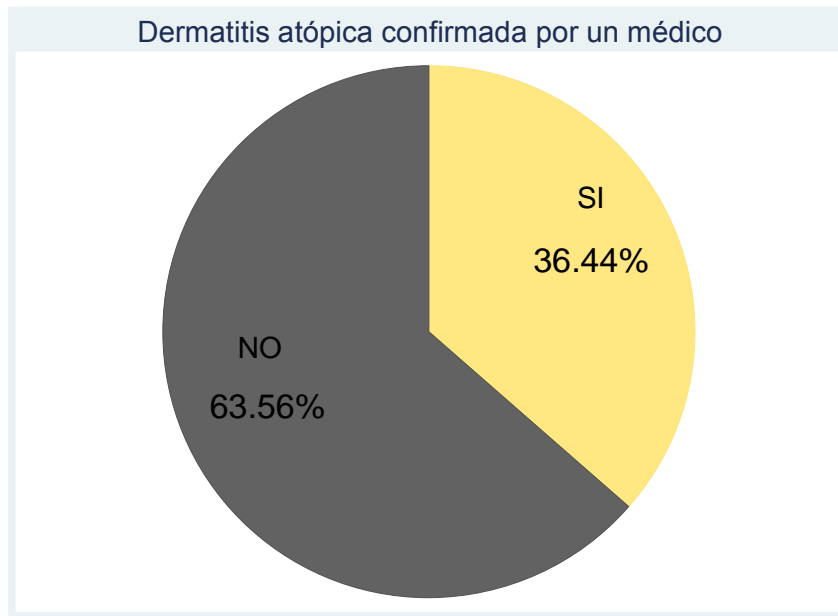
	Con fiebre del heno n=117	Sin fiebre del heno n=2670	OR (IC 95%)	p-valor
<b>Varón</b>	63 (53.9)	1334 (50.0)	1.2 (0.8-1.7)	0.42
<b>Caucásico</b>	85 (85.0)	1908 (87.4)	0.8 (0.5-1.5)	0.48
<b>Altura (cm)</b>	124.8 ± 6.5	123.8 ± 6.4		<b>0.05</b>
<b>Peso (kg)</b>	27.8 ± 6.1	27.1 ± 6.2		0.25
<b>BMI</b>	17.7 ± 2.6	17.5 ± 2.9		0.59
<b>Nacido en España</b>	113 (98.3)	2585 (97.9)	1.2 (0.3-10.5)	0.78
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	17 (14.5)	433 (16.4)	0.9 (0.5-1.5)	0.60
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>				
Nunca	44 (43.6)	1213 (50.6)		
Al menos una vez	41 (40.6)	911 (38.0)		0.24
1 vez al mes o más	16 (15.8)	272 (11.4)		
<b>Prematuridad</b>	13 (11.4)	264 (10.0)	1.2 (0.6-2.1)	0.62
<b>Duración de lactancia materna</b>				
<6 meses	45 (48.4)	1072 (51.6)		
6-12 meses	28 (30.1)	608 (29.3)		0.79
>12 meses	20 (21.5)	396 (19.1)		
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses de vida</b>	70 (64.2)	1446 (55.5)	1.4 (1.0-2.2)	0.07
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	53 (46.5)	1009 (39.0)	1.4 (0.9-2.0)	0.11
<b>Sibilancias en primeros 12 meses</b>	47 (40.9)	616 (23.7)	2.2 (1.5-3.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	14.9 ± 7.2	16.6 ± 7.4		0.06
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	36 (32.1)	404 (15.5)	2.6 (1.7-3.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Suelo con moqueta en el dormitorio</b>	5 (5.8)	154 (7.4)	0.8 (0.2-1.9)	0.57
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>				
Nunca/ocasionalmente	30 (26.3)	494 (19.1)		
1-2 veces/semana	53 (46.5)	1092 (42.2)		<b>0.03</b>
3 veces/semana o más	31 (27.2)	1003 (38.7)		
<b>Televisión (horas diarias)</b>				
<1h	21 (18.4)	514 (19.8)		
1h o más pero <3h	61 (53.5)	1484 (57.0)		0.37
3h o más pero <5h	19 (16.7)	419 (16.1)		
5h o más	13 (11.4)	185 (7.1)		
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>				
<1h	71 (63.4)	1604 (61.9)		
1h o más pero <3h	27 (24.1)	79 (30.1)		0.23
3h o más pero <5h	10 (8.9)	135 (5.2)		
5h o más	4 (3.6)	74 (2.9)		
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>				
Nunca	26 (23.0)	910 (35.0)		
No frecuentemente	57 (50.4)	1230 (47.3)		
Frecuentemente por el día	23 (20.4)	397 (15.3)		<b>0.008</b>
Frecuentemente día y noche	7 (6.2)	66 (2.5)		
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.7 ± 1.6	0.7 ± 0.9		0.63
<b>Score dieta Mediterránea</b>	23.7 ± 3.4	23.6 ± 3.3		0.75

### 3.2.3 ECZEMA EN LAS LOCALIZACIONES TÍPICAS Y DERMATITIS ATÓPICA CONFIRMADA POR UN MÉDICO.

Un total de 2843 de padres de escolares respondieron a la pregunta relacionada con la presencia de eczemas en localizaciones típicas; 2582 respondieron negativamente y 261 positivamente. Esto supone una prevalencia de 9.19 % de eczema (10.11% en niños; 8.24% en niñas), sin diferencias significativas entre ambos sexos ( $p=0.09$ ).



Un total de 2799 padres de escolares respondieron a la pregunta relacionada con la presencia de dermatitis atópica confirmada por un médico; 1779 respondieron negativamente y 1020 positivamente. Esto supone una llamativa prevalencia de diagnóstico médico de dermatitis atópica del 36.44% (36.18% en niños y 36.78% en niñas), sin diferencias significativas entre sexos ( $p=0.74$ ).



De nuevo se detalla en una tabla resumen el análisis univariante de estos dos grupos de escolares.

**Tabla 7.** Descripción demográfica en los grupos con y sin síntomas de dermatitis atópica (DA).

	Con síntomas de DA n=261	Sin síntomas de DA n=2582	OR (IC 95%)	p-valor
<b>Varón</b>	145 (55.6)	1289 (50.0)	1.3 (1.0-1.6)	0.09
<b>Caucásico</b>	180 (85.7)	1839 (87.2)	0.9 (0.6-1.4)	0.53
<b>Altura (cm)</b>	124.4 ± 6.3	123.8 ± 6.4		0.22
<b>Peso (kg)</b>	27.7 ± 6.5	27.1 ± 6.1		0.11
<b>BMI</b>	18.8 ± 3.2	17.5 ± 2.9		0.14
<b>Nacido en España</b>	251 (98.4)	2499 (97.8)	1.4 (0.5-5.4)	0.51
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	48 (18.6)	408 (16.0)	1.2 (0.8-1.7)	0.27
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>				
Nunca	109 (45.0)	1170 (50.8)		
Al menos una vez	96 (39.7)	875 (38.0)		0.10
1 vez al mes o más	37 (15.3)	260 (11.3)		
<b>Prematuridad</b>	35 (13.6)	249 (9.8)	1.5 (1.0-2.1)	<b>0.05</b>
<b>Duración de lactancia materna</b>				
<6 meses	112 (52.8)	1023 (51.2)		
6-12 meses	55 (25.9)	593 (29.7)		0.65
>12 meses	45 (21.2)	382 (19.1)		
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses de vida</b>	166 (65.4)	1139 (45.3)	1.6 (1.2-2.1)	<b>0.001</b>
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	129 (52.9)	947 (37.9)	1.8 (1.4-2.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sibilancias en primeros 12 meses</b>	100 (39.4)	576 (22.9)	2.2 (1.7-2.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	16.3 ± 7.6	16.5 ± 7.3		0.63
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	55 (21.8)	393 (15.7)	1.5 (1.1-2.1)	<b>0.01</b>
<b>Suelo con moqueta en el dormitorio</b>	20 (10.0)	144 (7.2)	1.4 (0.8-2.4)	0.15
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>				
Nunca/ocasionalmente	44 (17.5)	491 (19.7)		
1-2 veces/semana	109 (43.3)	1058 (42.3)		0.70
3 veces/semana o más	99 (39.3)	950 (38.0)		
<b>Televisión (horas diarias)</b>				
<1h	43 (17.0)	503 (20.0)		
1h o más pero <3h	142 (56.1)	1431 (56.9)		<b>0.02</b>
3h o más pero <5h	38 (15.0)	409 (16.3)		
5h o más	30 (11.9)	170 (6.8)		
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>				
<1h	139 (55.2)	1561 (62.5)		
1h o más pero <3h	81 (32.1)	742 (29.7)		<b>0.02</b>
3h o más pero <5h	18 (7.1)	126 (5.0)		
5h o más	14 (5.6)	70 (2.8)		
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>				
Nunca	80 (31.9)	878 (34.8)		
No frecuentemente	111 (44.2)	1199 (46.7)		<b>0.03</b>
Frecuentemente por el día	47 (18.7)	380 (15.1)		
Frecuentemente día y noche	13 (5.2)	63 (2.5)		
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.8 ± 1.4	0.7 ± 0.9		0.07
<b>Score dieta Mediterránea</b>	23.9 ± 3.3	23.5 ± 3.3		0.06

**Tabla 8.** Descripción demográfica en los grupos con y sin diagnóstico de dermatitis atópica (DA) confirmado por un médico.

	Con DA n=1020	Sin DA n=1779	OR (IC 95%)	p-valor
<b>Varón</b>	512 (50.2)	903 (50.8)	1.0 (0.8-1.1)	0.74
<b>Caucásico</b>	815 (94.9)	1182 (82.6)	3.9 (2.8-5.6)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Altura (cm)</b>	124.2 ± 6.4	123.7 ± 6.4		<b>0.04</b>
<b>Peso (kg)</b>	27.6 ± 6.3	26.9 ± 6.1		<b>0.008</b>
<b>BMI</b>	17.7 ± 3.0	17.4 ± 2.8		<b>0.01</b>
<b>Nacido en España</b>	995 (98.8)	1714 (97.4)	2.2 (1.2-4.6)	<b>0.01</b>
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	171 (17.0)	275 (15.6)	1.1 (0.9-1.4)	0.35
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>				
Nunca	427 (45.5)	835 (53.0)		
Al menos una vez	395 (42.1)	564 (35.8)		<b>0.001</b>
1 vez al mes o más	116 (12.4)	177 (11.2)		
<b>Prematuridad</b>	99 (9.8)	179 (10.2)	1.0 (0.7-1.2)	0.73
<b>Duración de lactancia materna</b>				
<6 meses	450 (54.3)	670 (49.5)		
6-12 meses	238 (28.7)	404 (29.8)		<b>0.05</b>
>12 meses	141 (17.0)	280 (20.7)		
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses de vida</b>	583 (58.0)	936 (54.4)	1.2 (1.0-1.4)	0.06
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	445 (45.0)	621 (36.0)	1.5 (1.2-1.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sibilancias en primeros 12 meses</b>	324 (32.4)	342 (19.8)	1.9 (1.6-2.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	16.7 ± 7.1	16.3 ± 7.6		0.26
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	198 (19.8)	244 (14.2)	1.5 (1.2-1.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Suelo con moqueta en el dormitorio</b>	31 (3.7)	130 (9.6)	0.4 (0.2-0.6)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>				
Nunca/ocasionalmente	177 (17.8)	347 (20.2)		
1-2 veces/semana	425 (42.8)	723 (42.0)		0.33
3 veces/semana o más	390 (39.3)	651 (37.8)		
<b>Televisión (horas diarias)</b>				
<1h	199 (19.9)	340 (19.7)		
1h o más pero <3h	584 (18.5)	963 (55.8)		0.07
3h o más pero <5h	158 (15.8)	279 (16.3)		
5h o más	57 (5.7)	145 (8.4)		
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>				
<1h	605 (60.8)	1068 (62.3)		
1h o más pero <3h	317 (31.9)	495 (28.9)		0.24
3h o más pero <5h	48 (4.8)	94 (5.5)		
5h o más	25 (2.5)	58 (3.4)		
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>				
Nunca	341 (33.8)	599 (34.8)		
No frecuentemente	486 (48.3)	807 (46.9)		0.92
Frecuentemente por el día	154 (15.3)	268 (15.6)		
Frecuentemente día y noche	26 (2.6)	47 (2.7)		
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.6 ± 0.9	0.8 ± 1.0		<b>&lt;0.001</b>
<b>Score dieta Mediterránea</b>	23.5 ± 3.2	23.6 ± 3.3		0.78



### 3.2.4 SOLAPAMIENTO DE SÍNTOMAS Y DIAGNÓSTICOS.

El siguiente diagrama de Venn muestra el solapamiento de la presencia de síntomas de las tres entidades en los 12 meses previos a la realización de los cuestionarios. La mayor frecuencia de solapamientos se produjo entre asma y rinoconjuntivitis (18.5%), seguido de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica (15%); y de asma y dermatitis atópica (11.8%). El 4.7% de los niños presentaban síntomas de las tres condiciones. La tabla acompañante muestra las frecuencias para cada grupo de casos:

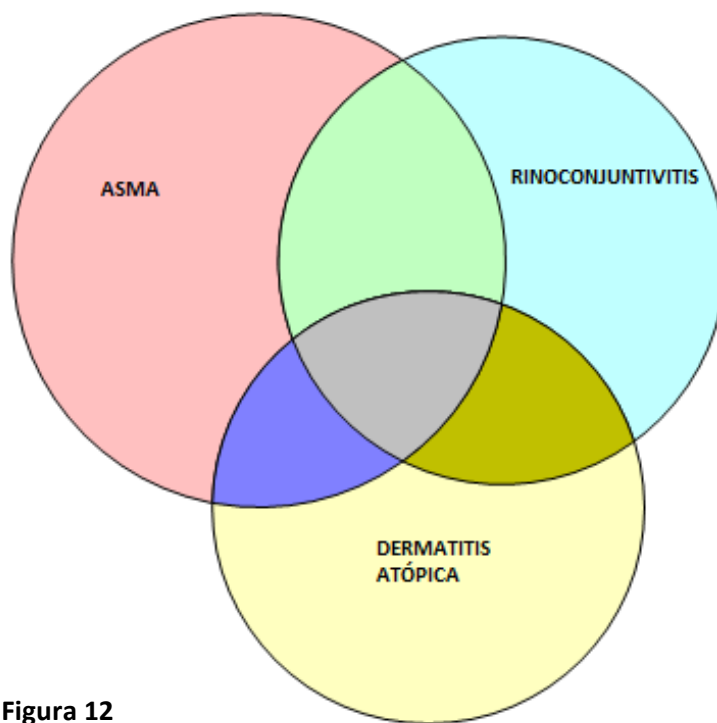
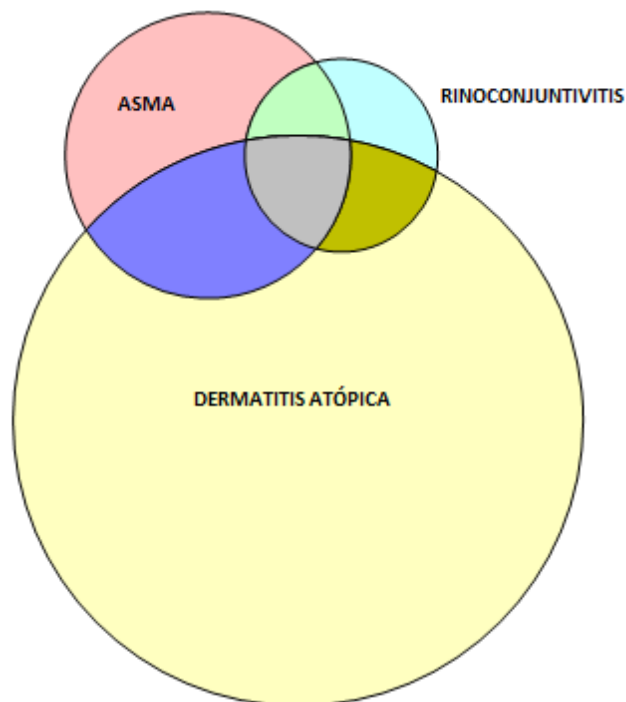


Figura 12

SÍNTOMAS EN LOS 12 MESES PREVIOS	n
ASMA	340
RINITIS	280
DERMATITIS ATÓPICA	261
ASMA+RINITIS	115
ASMA+DERMATITIS ATÓPICA	71
RINITIS+DERMATITIS ATÓPICA	81
RINITIS+ ASMA + DERMATITIS ATÓPICA	41
TOTAL	881

El siguiente diagrama de Venn muestra el solapamiento de la presencia de diagnóstico médico previo de las tres entidades. En este caso, la mayor frecuencia de solapamientos se produjo entre asma y dermatitis atópica (8.6%), seguido de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica (4.8%); y de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica (4.1%). Un 2.4% de los niños habían sido disgnosticados de las tres condiciones. La tabla acompañante muestra las frecuencias para cada grupo de casos:



**Figura 13**

<b>DIAGNÓSTICO MÉDICO</b>	<b>n</b>
ASMA	256
RINITIS	117
DERMATITIS ATÓPICA	1020
ASMA+RINITIS	57
ASMA+DERMATITIS ATÓPICA	120
RINITIS+DERMATITIS ATÓPICA	67
RINITIS+ ASMA + DERMATITIS ATÓPICA	34
<b>TOTAL</b>	<b>1393</b>

### 3.3 CONSUMO DE ALIMENTOS Y SCORE MEDITERRÁNEO

A continuación se presentan las tablas de frecuencia de consumo de alimentos y sus p-valores correspondientes:

**Tabla 9.** Frecuencia de consumo de alimentos en los grupos con y sin sibilancias en los 12 meses previos.

	Frecuencias de ingesta de los diferentes alimentos						p-valor
	Con sibilancias n=340			Sin sibilancias n=2491			
	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	
Carne	4 (1.2)	163 (48.8)	167 (50.0)	44 (1.8)	1194 (49.2)	1187 (48.0)	0.70
Marisco y pescado	48 (14.4)	265 (79.3)	21 (7.3)	357 (14.7)	1934 (79.6)	139 (5.7)	0.91
Fruta	33 (9.9)	84 (25.1)	217 (65.0)	148 (6.1)	662 (27.4)	1609 (66.5)	<b>0.03</b>
Verdura cocinada	63 (18.8)	157 (46.9)	115 (34.3)	431 (17.8)	1143 (47.2)	847 (35.0)	0.90
Verdura fresca	110 (33.3)	129 (39.1)	91 (27.6)	752 (31.5)	984 (41.2)	650 (27.2)	0.73
Legumbres	18 (5.4)	234 (70.7)	79 (23.9)	151 (6.3)	1735 (72.2)	218 (21.6)	0.57
Cereales (sin incluir pan)	89 (27.1)	143 (43.6)	96 (29.3)	584 (24.4)	980 (40.9)	834 (34.8)	0.14
Pan	14 (4.2)	71 (21.3)	248 (74.5)	127 (5.3)	490 (20.3)	1799 (74.5)	0.68
Pasta	15 (45.9)	276 (82.6)	43 (12.9)	120 (5.0)	2004 (82.6)	301 (12.4)	0.92
Arroz	20 (6.0)	276 (82.9)	37 (11.1)	175 (7.2)	2029 (83.8)	218 (9.0)	0.36
Margarina	224 (68.1)	76 (23.1)	29 (8.8)	1652 (68.6)	608 (25.2)	150 (6.2)	0.17
Mantequilla	227 (70.1)	77 (23.8)	20 (6.2)	1657 (70.0)	546 (23.1)	165 (7.0)	0.85
Aceite de oliva	10 (3.0)	76 (23.0)	244 (73.9)	128 (5.3)	569 (23.6)	1710 (71.0)	0.18
Leche	19 (5.7)	28 (8.5)	284 (85.8)	120 (5.0)	188 (7.8)	2107 (87.3)	0.75
Otros lácteos	10 (3.0)	75 (22.5)	248 (74.5)	65 (2.7)	530 (21.9)	1823 (75.4)	0.91
Huevos	28 (8.4)	276 (83.1)	28 (8.4)	157 (6.5)	2032 (83.8)	235 (9.7)	0.34
Frutos secos	187 (56.2)	125 (37.5)	21 (6.3)	1248 (52.1)	1020 (42.6)	127 (5.3)	0.20
Patatas	16 (4.8)	192 (57.8)	124 (37.4)	131; 5.44	1440 (59.8)	838 (34.8)	0.63
Azúcar	77 (23.4)	163 (49.5)	89 (27.1)	608 (25.2)	1125 (46.6)	682 (28.2)	0.59
Hamburguesas	197 (59.0)	135 (40.4)	2 (0.6)	1527 (63.2)	855 (35.4)	35 (1.5)	0.11
Comida rápida, excluyendo hamburguesas	238 (72.6)	86 (26.2)	4 (1.2)	1729 (72.2)	631 (26.3)	36 (1.5)	0.92
Bebidas y refrescos	30 (9.0)	85 (25.6)	217 (65.4)	184 (7.7)	583 (24.2)	1642 (68.2)	0.52

\* Total de cuestionarios de alimentación completos: 2323

**Tabla 10.** Frecuencia de consumo de alimentos en los grupos con y sin diagnóstico de asma confirmado por un médico.

Frecuencias de ingesta de los diferentes alimentos							
	Con Asma n=256			Sin Asma n=2598			p-valor
	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	
Carne	4 (1.6)	120 (47.8)	127 (50.6)	46 (1.8)	1246 (49.2)	1239 (49.0)	0.87
Marisco y pescado	39 (15.5)	192 (76.5)	20 (8.0)	375 (14.8)	2018 (79.6)	141 (5.6)	0.27
Fruta	26 (10.5)	68 (27.4)	164 (62.1)	160 (6.3)	688 (27.2)	1678 (66.4)	<b>0.04</b>
Verdura cocinada	46 (18.3)	104 (41.3)	102 (40.5)	452 (17.9)	1208 (47.8)	866 (34.3)	0.10
Verdura fresca	84 (33.5)	93 (37.1)	74 (29.5)	787 (31.6)	1029 (41.4)	671 (27.0)	0.41
Legumbres	17 (6.8)	177 (71.1)	55 (22.1)	151 (6.0)	1816 (72.4)	543 (21.6)	0.85
Cereales (sin incluir pan)	68 (27.3)	101 (40.6)	80 (32.1)	611 (24.5)	1035 (41.4)	853 (34.1)	0.59
Pan	8 (3.2)	48 (19.2)	194 (77.6)	132 (5.2)	513 (20.4)	1876 (74.4)	0.31
Pasta	16 (6.4)	202 (80.5)	33 (13.2)	121 (4.8)	2099 (82.9)	311 (12.3)	0.48
Arroz	28 (11.2)	198 (79.2)	24 (9.6)	169 (6.7)	2129 (84.3)	229 (9.1)	<b>0.03</b>
Margarina	180 (73.2)	51 (20.7)	15 (6.1)	1708 (67.9)	640 (25.4)	169 (6.7)	0.22
Mantequilla	178 (74.8)	48 (20.2)	12 (5.0)	1728 (69.9)	576 (23.3)	170 (6.9)	0.25
Aceite de oliva	13 (5.2)	49 (19.7)	187 (75.1)	127 (5.1)	602 (24.0)	1782 (71.0)	0.31
Leche	17 (6.9)	17 (6.9)	212 (86.6)	126 (5.0)	199 (7.9)	2198 (87.1)	0.39
Otros lácteos	11 (4.5)	65 (26.4)	170 (69.1)	65 (2.6)	543 (21.5)	1918 (75.9)	<b>0.03</b>
Huevos	27 (10.9)	199 (80.2)	22 (8.9)	164 (6.5)	2125 (84.0)	241 (9.5)	<b>0.03</b>
Frutos secos	139 (55.8)	89 (35.7)	21 (8.4)	1307 (52.2)	1069 (42.7)	127 (5.1)	<b>0.02</b>
Patatas	12 (4.9)	139 (56.5)	95 (38.6)	139 (5.5)	1509 (59.9)	870 (34.6)	0.43
Azúcar	63 (25.5)	118 (47.8)	66 (26.7)	627 (24.9)	1183 (47.0)	708 (28.1)	0.90
Hamburguesas	152 (60.8)	94 (37.6)	4 (1.6)	1582 (62.7)	908 (36.0)	34 (1.35)	0.82
Comida rápida, excluyendo hamburguesas	160 (65.8)	79 (32.5)	4 (1.7)	1815 (72.5)	651 (26.0)	37 (1.5)	0.09
Bebidas y refrescos	30 (12.1)	54 (21.8)	164 (66.1)	190 (7.6)	616 (24.5)	1709 (68)	<b>0.04</b>

\* Total de cuestionarios de alimentación completos: 2347

**Tabla 11.** Frecuencia de consumo de alimentos en los grupos con y sin síntomas de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos.

Frecuencias de ingesta de los diferentes alimentos							
	Con síntomas de RCJ n=218			Sin síntomas de RCJ n=2490			p-valor
	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	
Carne	3 (1.4)	97 (45.5)	113 (53.1)	43 (1.8)	1199 (49.4)	1187 (48.9)	0.49
Marisco y pescado	34 (16.0)	159 (75.0)	19 (9.0)	353 (14.5)	1947 (80.0)	134 (5.5)	0.09
Fruta	9 (4.2)	64 (30.1)	140 (65.7)	166 (6.9)	649 (26.8)	1610 (66.4)	0.24
Verdura cocinada	31 (14.5)	98 (45.8)	85 (39.7)	449 (18.5)	1144 (47.2)	832 (34.3)	0.18
Verdura fresca	61 (28.6)	86 (40.4)	66 (31.0)	772 (32.3)	974 (40.8)	643 (26.9)	0.36
Legumbres	9 (4.2)	145 (68.1)	59 (27.7)	150 (6.2)	1758 (73.0)	500 (20.8)	<b>0.04</b>
Cereales (sin incluir pan)	54 (25.6)	92 (43.6)	65 (30.8)	592 (24.7)	981 (40.9)	828 (34.5)	0.55
Pan	9 (4.2)	52 (24.4)	152 (71.4)	127 (5.3)	479 (19.8)	1815 (75.0)	0.25
Pasta	5 (2.4)	179 (84.0)	29 (13.6)	123 (5.1)	2006 (82.6)	300 (12.4)	0.19
Arroz	18 (8.4)	162 (75.7)	34 (15.9)	169 (7.0)	2045 (84.4)	210 (8.7)	<b>0.001</b>
Margarina	134 (63.2)	61 (28.8)	17 (8.0)	1667 (68.9)	592 (24.5)	159 (6.6)	0.23
Mantequilla	133 (64.6)	56 (27.2)	17 (8.3)	1687 (71.0)	539 (22.7)	149 (6.3)	0.14
Aceite de oliva	10 (4.7)	46 (21.7)	156 (73.6)	126 (5.2)	567 (23.5)	1721 (71.3)	0.78
Leche	6 (2.8)	19 (8.9)	188 (88.3)	129 (5.3)	195 (8.1)	2096 (86.6)	0.27
Otros lácteos	9 (4.3)	49 (23.3)	152 (72.4)	67 (2.8)	529 (21.8)	1829 (75.4)	0.37
Huevos	22 (10.3)	166 (77.9)	25 (11.7)	161 (6.6)	2042 (84.2)	223 (9.2)	<b>0.05</b>
Frutos secos	116 (54.2)	84 (39.3)	14 (6.5)	1264 (52.6)	1017 (42.3)	125 (5.2)	0.55
Patatas	13 (6.1)	126 (58.6)	76 (35.4)	129 (5.3)	1446 (59.8)	843 (34.9)	0.88
Azúcar	62 (29.0)	101 (47.2)	51 (23.8)	600 (24.8)	1138 (47.0)	684 (28.2)	0.25
Hamburguesas	124 (57.7)	87 (40.5)	4 (1.9)	1521 (62.8)	871 (36)	30 (1.2)	0.28
Comida rápida, excluyendo hamburguesas	152 (72.4)	54 (25.7)	4 (1.9)	1734 (72.0)	640 (26.6)	33 (1.4)	0.80
Bebidas y refrescos	17 (8.1)	58 (27.6)	135 (64.3)	191 (7.9)	579 (24.0)	1648 (68.2)	0.47

\* Total de cuestionarios de alimentación completos: 2240

**Tabla 12.** Frecuencia de consumo de alimentos en los grupos con y sin diagnóstico de rinitis alérgica o fiebre del heno confirmado por un médico.

Frecuencias de ingesta de los diferentes alimentos							
	Con fiebre del heno n=117			Sin fiebre del heno n=2670			p-valor
	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	
Carne	3 (2.7)	56 (49.6)	54 (47.8)	46 (1.8)	1276 (49.0)	1284 (49.3)	0.77
Marisco y pescado	21 (18.6)	83 (74.5)	9 (8.0)	377 (14.4)	2087 (80.0)	146 (5.6)	0.23
Fruta	7 (6.2)	33 (29.2)	73 (64.6)	173 (6.7)	709 (27.3)	1719 (66.1)	0.90
Verdura cocinada	19 (16.8)	51 (45.1)	43 (38.1)	472 (18.1)	1230 (47.3)	901 (34.6)	0.75
Verdura fresca	41 (36.6)	39 (34.8)	32 (28.6)	813 (31.7)	1061 (41.4)	692 (27.0)	0.36
Legumbres	7 (6.3)	79 (70.5)	26 (23.2)	159 (6.2)	1878 (72.6)	549 (21.2)	0.88
Cereales (sin incluir pan)	30 (26.6)	43 (38.1)	40 (35.4)	639 (24.8)	1061 (41.2)	876 (34.0)	0.80
Pan	5 (4.5)	19 (17.0)	88 (78.6)	135 (5.2)	524 (20.2)	1940 (74.6)	0.64
Pasta	5 (4.5)	92 (82.9)	14 (12.6)	126 (4.8)	2164 (83.0)	318 (12.2)	0.98
Arroz	8 (7.1)	91 (81.3)	13 (11.6)	179 (6.9)	2193 (84.3)	231 (8.9)	0.60
Margarina	71 (64.0)	34 (30.6)	6 (5.4)	1783 (68.7)	641 (24.7)	171 (6.6)	0.35
Mantequilla	70 (65.4)	31 (29.0)	6 (5.6)	1800 (70.6)	577 (22.6)	173 (6.8)	0.30
Aceite de oliva	1 (0.9)	27 (24.2)	84 (75.0)	138 (5.3)	603 (23.3)	1847 (71.4)	0.11
Leche	6 (5.4)	9 (8.0)	97 (86.6)	135 (5.2)	207 (8.0)	2256 (86.8)	0.99
Otros lácteos	5 (4.6)	23 (20.9)	82 (74.6)	73 (2.8)	573 (22.0)	1956 (75.2)	0.56
Huevos	14 (12.6)	88 (79.3)	9 (8.1)	172 (6.6)	2195 (84.2)	239 (9.2)	<b>0.05</b>
Frutos secos	62 (54.9)	43 (38.1)	8 (7.1)	1357 (52.6)	1088 (42.2)	136 (5.3)	0.55
Patatas	6 (5.3)	61 (54.0)	46 (40.7)	138 (5.3)	1558 (60.1)	898 (34.6)	0.40
Azúcar	21 (18.6)	58 (51.3)	34 (30.1)	657 (25.3)	1218 (46.9)	720 (27.8)	0.27
Hamburguesas	69 (61.1)	41 (36.3)	3 (2.7)	1633 (62.8)	936 (36.0)	33 (1.3)	0.44
Comida rápida, excluyendo hamburguesas	84 (75.0)	25 (22.3)	3 (2.7)	1859 (72.1)	682 (26.5)	36 (1.4)	0.36
Bebidas y refrescos	11 (9.9)	26 (23.4)	74 (66.7)	197 (7.6)	629 (24.3)	1767 (68.2)	0.67

\* Total de cuestionarios de alimentación completos: 2301

**Tabla 13.** Frecuencia de consumo de alimentos en los grupos con y sin síntomas de dermatitis atópica (DA).

Frecuencias de ingesta de los diferentes alimentos							
	Con síntomas de DA n=261			Sin síntomas de DA n=2582			p-valor
	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	
Carne	5 (2.0)	121 (47.8)	127 (50.2)	44 (1.8)	1246 (49.4)	1230 (48.8)	0.87
Marisco y pescado	28 (11.1)	211 (83.4)	14 (5.5)	382 (15.1)	1997 (79.1)	147 (5.8)	0.21
Fruta	14 (5.6)	70 (28.0)	166 (66.4)	170 (6.8)	677 (26.9)	1669 (66.3)	0.76
Verdura cocinada	30 (11.9)	124 (49.0)	99 (39.1)	468 (18.6)	1182 (47.0)	867 (34.5)	<b>0.02</b>
Verdura fresca	65 (26.0)	120 (48.0)	65 (26.0)	806 (32.5)	997 (40.2)	678 (27.3)	<b>0.04</b>
Legumbres	9 (3.6)	186 (74.4)	55 (22.0)	160 (6.4)	1799 (71.9)	542 (21.7)	0.21
Cereales (sin incluir pan)	65 (26.0)	93 (37.2)	92 (36.8)	615 (24.7)	1037 (41.6)	841 (33.7)	0.40
Pan	12 (4.7)	50 (19.7)	192 (75.6)	128 (5.1)	510 (20.3)	1871 (74.6)	0.93
Pasta	12 (4.7)	210 (83.0)	31 (12.3)	125 (5.0)	2083 (82.6)	313 (12.4)	0.99
Arroz	24 (9.6)	208 (83.2)	18 (7.2)	171 (6.8)	2111 (83.8)	238 (9.4)	0.15
Margarina	166 (66.1)	64 (25.5)	21 (8.4)	1716 (68.5)	626 (25.0)	164 (6.5)	0.51
Mantequilla	181 (73.0)	53 (21.4)	14 (5.7)	1720 (69.9)	570 (23.2)	170 (6.9)	0.56
Aceite de oliva	12 (4.8)	52 (20.8)	186 (74.4)	128 (5.1)	595 (23.8)	1779 (71.1)	0.54
Leche	22 (8.7)	24 (9.5)	207 (81.8)	120 (4.8)	196 (7.8)	2193 (87.4)	<b>0.01</b>
Otros lácteos	7 (2.8)	61 (24.1)	185 (73.1)	69 (2.8)	546 (21.7)	1896 (75.5)	0.78
Huevos	20 (7.9)	215 (85.0)	18 (7.1)	167 (6.6)	2110 (83.8)	241 (9.6)	0.35
Frutos secos	134 (53.2)	110 (43.7)	8 (3.2)	1305 (52.4)	1045 (41.9)	143 (5.7)	0.23
Patatas	14 (5.5)	150 (59.3)	89 (35.2)	135 (5.4)	1492 (59.6)	876 (35)	0.99
Azúcar	60 (23.7)	110 (43.5)	83 (32.8)	630 (25.2)	1187 (47.4)	688 (27.5)	0.19
Hamburguesas	153 (60.5)	99 (39.1)	1 (0.40)	1580 (62.9)	897 (35.7)	37 (1.5)	0.23
Comida rápida, excluyendo hamburguesas	175 (70.3)	71 (28.5)	3 (1.2)	1798 (72.2)	655 (26.3)	37 (1.5)	0.72
Bebidas y refrescos	16 (6.4)	76 (30.4)	158 (63.2)	203 (8.1)	590 (23.6)	1712 (68.3)	<b>0.05</b>

\* Total de cuestionarios de alimentación completos: 2368

**Tabla 14.** Frecuencia de consumo de alimentos en los grupos con y sin diagnóstico de dermatitis atópica (DA) confirmado por un médico.

Frecuencias de ingesta de los diferentes alimentos							
	Con DA n=1020			Sin DA n=1779			p-valor
	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	Nunca/ Ocasional- mente (n;%)	1-2 veces/ semana (n;%)	Mayoría de días (n;%)	
Carne	9 (0.9)	508 (50.7)	486 (48.5)	40 (2.3)	839 (48.6)	849 (49.1)	<b>0.02</b>
Marisco y pescado	131 (13.0)	822 (81.6)	54 (5.4)	268 (15.5)	1357 (78.5)	104 (6.0)	0.14
Fruta	72 (7.2)	286 (28.7)	639 (64.1)	110 (6.4)	456 (26.4)	1160 (67.2)	0.25
Verdura cocinada	167 (16.7)	512 (51.1)	324 (32.3)	328 (19.0)	777 (45.1)	619 (35.9)	<b>0.01</b>
Verdura fresca	336 (34.0)	410 (41.5)	242 (24.5)	523 (30.8)	698 (41.0)	438 (28.2)	0.07
Legumbres	39 (3.9)	765 (76.5)	196 (19.6)	127 (7.4)	1195 (69.9)	388 (22.7)	<b>&lt;0.001</b>
Cereales (sin incluir pan)	281 (28.2)	279 (38.1)	335 (33.7)	388 (22.8)	737 (43.3)	578 (33.9)	<b>0.003</b>
Pan	48 (4.8)	203 (20.3)	750 (74.9)	90 (5.2)	349 (20.3)	1281 (74.5)	0.88
Pasta	31 (3.1)	876 (87.5)	94 (9.4)	103 (6.0)	1385 (80.1)	241 (13.9)	<b>&lt;0.001</b>
Arroz	72 (7.2)	871 (86.8)	61 (6.1)	120 (7.0)	1419 (82.4)	183 (10.6)	<b>&lt;0.001</b>
Margarina	704 (70.4)	230 (23.0)	66 (6.6)	1157 (67.4)	447 (26.1)	112 (6.5)	0.20
Mantequilla	734 (74.8)	201 (20.5)	47 (4.8)	1150 (68.3)	403 (23.9)	131 (7.8)	<b>&lt;0.001</b>
Aceite de oliva	45 (4.5)	213 (21.4)	738 (74.1)	92 (5.4)	425 (24.8)	1198 (69.9)	0.06
Leche	51 (5.1)	65 (6.5)	889 (88.5)	90 (5.2)	151 (8.8)	1475 (86.0)	0.09
Otros lácteos	22 (2.2)	200 (20.0)	779 (77.8)	55 (3.2)	398 (23.1)	1269 (73.7)	<b>0.04</b>
Huevos	71 (7.1)	880 (87.7)	53 (5.3)	115 (6.7)	1406 (81.5)	204 (11.8)	<b>&lt;0.001</b>
Frutos secos	574 (57.3)	383 (38.2)	45 (4.5)	856 (50.3)	744 (43.7)	101 (5.9)	<b>0.002</b>
Patatas	56 (5.6)	627 (62.6)	319 (31.8)	92 (5.4)	995 (58.1)	626 (36.5)	<b>0.05</b>
Azúcar	247 (24.8)	473 (47.5)	275 (27.6)	435 (25.3)	806 (46.8)	480 (27.9)	0.94
Hamburguesas	633 (63.0)	363 (36.1)	9 (0.9)	1074 (62.4)	620 (36.1)	26 (1.5)	0.39
Comida rápida, excluyendo hamburguesas	728 (73.2)	257 (25.8)	10 (1.0)	1219 (71.5)	460 (27.0)	26 (1.5)	0.40
Bebidas y refrescos	717 (71.6)	232 (23.2)	53 (5.3)	1134 (66.3)	420 (24.6)	157 (9.2)	<b>&lt;0.001</b>

\* Total de cuestionarios de alimentación completos: 2311

Es score de dieta Mediterránea se llevó a cabo con la información de 2368 cuestionarios, con una media de 23.5 puntos  $\pm$  3.29 desviaciones estándar (rango de 13 a 37 puntos).



### 3.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

A continuación se detallan en forma de tabla (Tablas 14 a 27) los resultados del análisis multivariante realizado para cada una de las variables definidas previamente.

Las tablas 14 y 15 tienen como variable dependiente “sibilancias en los 12 meses previos”. La table 14 muestra el análisis incluyendo las variables “diagnostico previo de neumonía/bronconeumonía”, así como “sibilancias en los 12 primeros meses de vida”. Las tablas 16 y 17 muestran el mismo análisis multivariante para la variable dependiente “asma confirmada por un médico”. Siguiendo exactamente el mismo patrón siguen las tablas 18 y 19 para “síntomas de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos”; así como las tablas 20 y 21 para la rinitis alérgica confirmada por un medico. De la misma manera se muestran los resultados par a las variables “síntomas compatibles con dermatitis atópica” (Tablas 22 y 23); y “dermatitis atópica confirmada por un medico” (Tablas 24 y 25).

Finalmente se realizan análisis multivariantes utilizando como variables dependientes las variables definitorias de asma: “sibilancias en los 12 meses previos” y “asma confirmada por un medico”. El objetivo de este ultimo análisis es introducir las variables “rinoconjuntivitis alérgica” y “dermatitis atópica”. Dado que en resultados previos se ha observado la prevalencia de diagnóstico de rinoconjuntivitis por debajo de la presencia de síntomas compatibes (4.2% y 8.05%, respectivamente), se utilizará la variable que describe síntomas de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos como representativa de rinoconjuntivitis alérgica en el análisis multivariante. Por otro lado, ha quedado en evidencia el sobrediagnóstico médico de la dermatitis atópica, con un porcentaje mucho menor de síntomas compatibles con dermatitis atópica según características del exantema y localización (36.44% y 9.18%, respectivamente). Esta es la razón de la que se decida emplear la segunda de las variables como más representativa de la dermatitis atópica. Una vez más se realiza el análisis tanto incluyendo las variables “diagnostico previo de neumonía/bronconeumonía” y “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” (Tablas 26 y 28); así como excluyéndolas (Tablas 27 y 29).

**Tabla 15.** Asociación entre sibilancias en los 12 meses previos y otras variables, entre las que se incluyen “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.14	0.69-1.87	0.61
<b>Caucásico</b>	0.79	0.21-2.99	0.73
<b>Altura (cm)</b>	1.00	0.83-1.21	0.97
<b>Peso (kg)</b>	0.98	0.65-1.48	0.93
<b>BMI</b>	1.12	0.57-2.20	0.74
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.12	0.55-2.28	0.75
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	1.12	0.55-2.28	0.30
1 vez al mes o más	0.76	0.46-1.27	0.31
<b>Prematuridad</b>	1.56	0.78-3.12	0.21
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.86	0.50-1.50	0.60
6-12 meses	0.69	0.32-1.48	0.34
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.82	0.49-1.37	0.44
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.46	0.85-2.50	0.17
<b>Sibilancias en los primeros 12 meses</b>	2.92	1.67-5.11	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.01	0.97-1.04	0.64
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	2.61	1.52-4.50	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	0.92	0.41-2.06	0.85
1-2 veces/semana	0.90	0.40-1.99	0.79
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	1.20	0.63-2.31	0.58
1h o más pero <3h	1.66	0.71-3.84	0.24
3h o más pero <5h	2.32	0.69-7.87	0.18
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	0.95	0.55-1.64	0.85
1h o más pero <3h	0.58	0.13-2.50	0.46
3h o más pero <5h	1.07	0.28-4.13	0.92
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.10	0.63-1.92	0.75
Frecuentemente durante el día	1.29	0.59-2.82	0.52
Frecuentemente día y noche	1.04	0.18-5.91	0.97
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.84	0.59-1.20	0.34
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.01	0.94-1.09	0.77

**Tabla 16.** Asociación entre sibilancias en los 12 meses previos y otras variables, sin incluir “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.14	0.72-1.83	0.57
<b>Caucásico</b>	0.86	0.24-3.09	0.81
<b>Altura (cm)</b>	1.00	0.83-1.20	0.98
<b>Peso (kg)</b>	1.00	0.67-1.48	0.99
<b>BMI</b>	1.10	0.57-2.11	0.77
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.05	0.54-2.08	0.88
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	0.78	0.48-1.28	0.33
1 vez al mes o más	0.72	0.32-1.61	0.42
<b>Prematuridad</b>	1.79	0.93-3.44	0.08
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.92	0.55-1.55	0.76
6-12 meses	0.68	0.32-1.41	0.30
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.97	0.60-1.58	0.91
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	2.09	1.29-3.39	<b>0.003</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.00	0.97-1.03	0.96
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	0.75	0.36-1.55	0.44
1-2 veces/semana	0.70	0.34-1.44	0.33
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	1.07	0.57-1.99	0.84
1h o más pero <3h	1.31	0.58-2.92	0.52
3h o más pero <5h	1.24	0.38-4.11	0.72
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	1.34	0.81-2.23	0.25
1h o más pero <3h	1.04	0.27-3.99	0.96
3h o más pero <5h	2.67	0.74-9.60	0.13
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.15	0.68-1.95	0.60
Frecuentemente durante el día	1.26	0.60-2.63	0.55
Frecuentemente día y noche	1.08	0.20-5.68	0.93
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.85	0.61-1.18	0.32
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.03	0.96-1.11	0.40

**Tabla 17.** Asociación entre asma con diagnóstico confirmado por un médico y otras variables, entre las que se incluyen “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	0.93	0.52-1.65	0.81
<b>Caucásico</b>	0.54	1.14-2.10	0.37
<b>Altura (cm)</b>	1.05	0.85-1.30	0.66
<b>Peso (kg)</b>	0.95	0.60-1.49	0.82
<b>BMI</b>	1.20	0.58-2.52	0.62
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.27	0.57-2.83	0.56
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	1.19	0.65-2.20	0.57
1 vez al mes o más	1.95	0.84-4.49	0.12
<b>Prematuridad</b>	1.20	0.51-2.80	0.67
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	1.08	0.57-2.05	0.80
6-12 meses	1.33	0.61-2.91	0.48
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.61	0.34-1.11	0.11
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.06	0.56-2.01	0.85
<b>Sibilancias en los primeros 12 meses</b>	4.77	2.46-9.23	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.02	0.98-1.06	0.37
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	4.38	2.42-7.92	<b>&lt;0.001</b>
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	0.39	0.04-3.84	0.42
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	0.97	0.41-2.30	0.94
1-2 veces/semana	0.58	0.24-1.40	0.22
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	1.10	0.54-2.28	0.79
1h o más pero <3h	1.56	0.60-4.04	0.36
3h o más pero <5h	2.45	0.60-10.04	0.21
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	0.82	0.44-1.53	0.53
1h o más pero <3h	0.22	0.03-1.41	0.11
3h o más pero <5h	0.16	0.02-1.06	0.98
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.00	0.53-1.93	0.98
Frecuentemente durante el día	1.74	0.72-4.15	0.22
Frecuentemente día y noche	1.92	0.31-11.96	0.49
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.81	0.53-1.24	0.34
<b>Score dieta Mediterránea</b>	0.98	0.89-1.07	0.58

**Tabla 18.** Asociación entre asma con diagnóstico confirmado por un médico y otras variables, sin incluir “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.03	0.61-1.73	0.92
<b>Caucásico</b>	0.75	0.20-2.79	0.67
<b>Altura (cm)</b>	1.09	0.88-1.35	0.42
<b>Peso (kg)</b>	0.87	0.56-1.36	0.54
<b>BMI</b>	1.38	0.67-2.87	0.38
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.29	0.64-2.64	0.50
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	1.13	0.65-1.97	0.67
1 vez al mes o más	1.77	0.82-3.82	0.15
<b>Prematuridad</b>	1.53	0.71-3.30	0.27
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	1.21	0.68-2.18	0.52
6-12 meses	1.29	0.62-2.66	0.50
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.77	0.45-1.33	0.35
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	2.23	1.30-3.82	<b>0.004</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.01	0.97-1.05	0.58
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	0.34	0.04-2.72	0.31
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	0.97	0.44-2.14	0.94
1-2 veces/semana	0.55	0.24-1.25	0.16
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	0.92	0.48-1.78	0.80
1h o más pero <3h	0.99	0.41-2.38	0.99
3h o más pero <5h	1.04	0.27-3.93	0.96
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	1.17	0.68-2.04	0.57
1h o más pero <3h	0.79	0.16-3.88	0.78
3h o más pero <5h	0.66	0.11-3.86	0.64
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.14	0.62-2.08	0.67
Frecuentemente durante el día	1.91	0.88-4.11	0.10
Frecuentemente día y noche	1.86	0.33-10.40	0.48
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.82	0.57-1.18	0.28
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.01	0.93-1.10	0.26

**Tabla 19.** Asociación entre síntomas de de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos y otras variables, entre las que se incluyen “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.91	1.02-3.56	<b>0.04</b>
<b>Caucásico</b>	2.51	0.21-29.98	0.47
<b>Altura (cm)</b>	0.89	0.71-1.13	0.35
<b>Peso (kg)</b>	1.33	0.80-2.23	0.27
<b>BMI</b>	0.63	0.27-1.47	0.29
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.39	0.62-3.12	0.43
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	1.91	0.98-3.72	0.06
1 vez al mes o más	1.69	0.62-4.55	0.30
<b>Prematuridad</b>	0.70	0.26-1.93	0.50
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.41	0.20-0.83	<b>0.01</b>
6-12 meses	0.26	0.09-0.82	<b>0.02</b>
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.80	0.43-1.49	0.49
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	0.65	0.33-1.31	0.23
<b>Sibilancias en los primeros 12 meses</b>	2.84	1.40-5.77	<b>0.004</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.01	0.97-1.06	0.59
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	3.33	1.71-6.49	<b>&lt;0.001</b>
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	1.35	0.26-6.92	0.72
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	1.37	0.47-3.96	0.57
1-2 veces/semana	1.06	0.37-3.07	0.92
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	2.04	0.86-4.84	0.10
1h o más pero <3h	2.92	1.00-8.49	<b>0.05</b>
3h o más pero <5h	3.20	0.63-16.41	0.16
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	0.64	0.33-1.26	0.20
1h o más pero <3h	0.78	0.16-3.88	0.76
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.01	0.51-1.99	0.98
Frecuentemente durante el día	0.64	0.21-1.94	0.43
Frecuentemente día y noche	2.69	0.41-17.46	0.30
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.60	0.36-1.00	<b>0.05</b>
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.09	0.99-1.20	0.07

**Tabla 20.** Asociación entre síntomas de de rinoconjuntivitis en los 12 meses previos y otras variables, sin incluir “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.73	0.97-3.11	0.07
<b>Caucásico</b>	2.92	0.26-32.29	0.38
<b>Altura (cm)</b>	0.90	0.72-1.13	0.37
<b>Peso (kg)</b>	1.32	0.80-2.17	0.28
<b>BMI</b>	0.65	0.29-1.48	0.30
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.28	0.60-2.74	0.53
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	2.02	1.07-3.81	<b>0.03</b>
1 vez al mes o más	1.98	0.77-5.12	0.16
<b>Prematuridad</b>	0.89	0.34-2.32	0.80
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.45	0.23-0.89	<b>0.02</b>
6-12 meses	0.32	0.11-0.95	<b>0.04</b>
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.84	0.47-1.52	0.57
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.02	0.57-1.87	0.10
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.00	0.96-1.05	0.83
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	1.11	0.23-5.27	0.90
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	1.00	0.96-1.05	0.99
1-2 veces/semana	0.75	0.30-1.89	0.54
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	1.71	0.75-3.91	0.20
1h o más pero <3h	2.11	0.76-5.87	0.15
3h o más pero <5h	1.99	0.42-9.55	0.39
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	1.00	0.55-1.84	0.99
1h o más pero <3h	1.55	0.37-6.42	0.55
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.14	0.60-2.15	0.68
Frecuentemente durante el día	0.63	0.21-1.83	0.39
Frecuentemente día y noche	2.90	0.49-17.00	0.24
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.61	0.38-0.98	<b>0.04</b>
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.09	1.00-1.20	<b>0.05</b>

**Tabla 21.** Asociación entre diagnóstico de rinoconjuntivitis confirmado por un médico y otras variables, entre las que se incluyen “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	0.84	0.39-1.82	0.66
<b>Caucásico</b>	0.87	0.15-4.90	0.88
<b>Altura (cm)</b>	0.92	0.70-1.22	0.57
<b>Peso (kg)</b>	1.30	0.71-2.37	0.39
<b>BMI</b>	0.64	0.23-1.73	0.37
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	0.94	0.29-3.00	0.92
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	1.92	0.83-4.44	0.13
1 vez al mes o más	2.82	0.94-8.44	0.06
<b>Prematuridad</b>	0.63	0.16-2.43	0.50
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.57	0.22-1.51	0.26
6-12 meses	2.06	0.85-4.99	0.11
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	1.09	0.50-2.37	0.83
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	0.88	0.37-2.06	0.77
<b>Sibilancias en los 12 primeros meses</b>	2.29	0.91-5.76	0.08
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.01	0.96-1.06	0.80
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	3.42	1.54-7.59	<b>0.002</b>
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	0.88	0.09-8.62	0.91
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	1.18	0.35-3.99	0.79
1-2 veces/semana	0.63	0.18-2.22	0.48
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	1.41	0.52-3.85	0.50
1h o más pero <3h	1.68	0.45-6.29	0.44
3h o más pero <5h	2.85	0.45-18.11	0.27
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	0.81	0.35-1.85	0.62
3h o más pero <5h	0.57	0.08-4.19	0.58
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	0.71	0.31-1.67	0.44
Frecuentemente durante el día	1.26	0.42-3.75	0.68
Frecuentemente día y noche	4.00	0.52-30.54	0.18
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.79	0.44-1.39	0.41
<b>Score dieta Mediterránea</b>	0.98	0.87-1.11	0.80



**Tabla 22.** Asociación entre diagnóstico de rinoconjuntivitis confirmado por un médico y otras variables, sin incluir “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	0.90	0.43-1.87	0.78
<b>Caucásico</b>	0.95	0.18-5.06	0.95
<b>Altura (cm)</b>	0.94	0.71-1.24	0.66
<b>Peso (kg)</b>	1.25	0.68-2.29	0.47
<b>BMI</b>	0.67	0.25-1.84	0.44
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	0.82	0.26-2.54	0.73
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	1.62	0.73-3.59	0.24
1 vez al mes o más	12.39	0.84-6.82	0.10
<b>Prematuridad</b>	0.78	0.22-2.81	0.71
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.64	0.25-1.63	0.35
6-12 meses	2.08	0.88-4.88	0.08
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	1.20	0.56-2.56	0.63
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.47	0.70-3.09	0.31
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.00	0.95-1.05	0.94
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	0.70	0.08-5.91	0.74
<b>Ejercicio físico</b>			
Nunca/ocasionalmente	1.12	0.35-3.60	0.85
1-2 veces/semana	0.62	0.19-2.07	0.44
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	1.28	0.49-3.35	0.62
1h o más pero <3h	1.26	0.35-4.52	0.72
3h o más pero <5h	1.56	0.25-9.66	0.63
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	1.04	0.48-2.25	0.91
3h o más pero <5h	1.28	0.17-9.40	0.81
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	0.86	0.38-1.95	0.72
Frecuentemente durante el día	1.45	0.52-4.03	0.48
Frecuentemente día y noche	3.84	0.51-28.67	0.19
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.76	0.45-1.30	0.32
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.00	0.89-1.12	0.99

**Tabla 23.** Asociación entre síntomas compatibles con dermatitis atópica y otras variables, entre las que se incluyen “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.23	0.73-2.09	0.43
<b>Caucásico</b>	1.91	0.43-8.50	0.40
<b>Altura (cm)</b>	1.03	0.84-1.26	0.80
<b>Peso (kg)</b>	0.93	0.59-1.46	0.75
<b>BMI</b>	1.25	0.60-2.60	0.55
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	0.58	0.24-1.40	0.23
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	0.90	0.52-1.57	0.72
1 vez al mes o más	1.10	0.48-2.54	0.82
<b>Prematuridad</b>	1.66	0.80-3.46	0.17
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.72	0.39-1.32	0.29
6-12 meses	1.44	0.72-2.90	0.31
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.82	0.48-1.42	0.48
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.33	0.74-2.37	0.34
<b>Sibilancias en los 12 primeros meses</b>	2.14	1.15-3.99	<b>0.02</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.00	0.97-1.04	0.83
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	0.96	0.49-1.88	0.91
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	0.34	0.04-2.77	0.32
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	0.51	0.23-1.12	0.09
1-2 veces/semana	0.75	0.35-1.59	0.45
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	0.99	0.51-1.92	0.97
1h o más pero <3h	1.24	0.51-3.00	0.63
3h o más pero <5h	2.08	0.62-6.97	0.23
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	1.54	0.87-2.70	0.14
1h o más pero <3h	1.15	0.27-4.92	0.85
3h o más pero <5h	1.19	0.27-5.19	0.82
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.22	0.66-2.23	0.53
Frecuentemente durante el día	1.93	0.89-4.20	0.10
Frecuentemente día y noche	2.31	0.43-12.53	0.33
<b>Nº hermanos mayores</b>	1.20	0.86-1.67	0.29
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.03	0.95-1.12	0.47

**Tabla 24.** Asociación entre síntomas compatibles con dermatitis atópica y otras variables, sin incluir “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.32	0.79-2.21	0.29
<b>Caucásico</b>	1.87	0.42-8.29	0.41
<b>Altura (cm)</b>	1.04	0.85-1.28	0.69
<b>Peso (kg)</b>	0.91	0.58-1.42	0.67
<b>BMI</b>	1.29	0.62-2.69	0.49
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	0.80	0.37-1.76	0.94
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	0.98	0.57-1.68	0.58
1 vez al mes o más	1.14	0.50-2.60	0.75
<b>Prematuridad</b>	1.84	0.90-3.76	0.10
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.71	0.39-1.30	0.27
6-12 meses	1.32	0.68-2.61	0.43
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.91	0.54-1.55	0.74
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.65	0.97-2.80	0.06
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.00	0.97-1.03	0.98
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	0.32	0.04-2.53	0.28
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	0.55	0.25-1.21	0.14
1-2 veces/semana	0.74	0.35-1.56	0.43
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	1.00	0.52-1.91	0.99
1h o más pero <3h	1.12	0.47-2.67	0.80
3h o más pero <5h	1.81	0.55-6.01	0.33
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	1.50	0.87-2.58	0.14
1h o más pero <3h	1.36	0.34-5.49	0.67
3h o más pero <5h	1.34	0.31-5.69	0.69
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.28	0.70-2.31	0.42
Frecuentemente durante el día	2.07	0.98-4.39	0.06
Frecuentemente día y noche	2.10	0.40-11.14	0.38
<b>Nº hermanos mayores</b>	1.14	0.82-1.57	0.43
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.04	0.96-1.13	0.30

**Tabla 25.** Asociación entre diagnóstico de dermatitis atópica confirmado por un médico y otras variables, entre las que se incluyen “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.11	0.82-1.50	0.49
<b>Caucásico</b>	1.63	0.69-3.88	0.69
<b>Altura (cm)</b>	1.03	0.91-1.17	0.61
<b>Peso (kg)</b>	0.92	0.69-1.22	0.56
<b>BMI</b>	1.18	0.75-1.88	0.48
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	0.88	0.56-1.39	0.59
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	0.98	0.72-1.35	0.93
1 vez al mes o más	1.16	0.70-1.91	0.57
<b>Prematuridad</b>	0.87	0.52-1.44	0.59
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.95	0.68-1.33	0.77
6-12 meses	1.12	0.72-1.72	0.62
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	1.05	0.77-1.43	0.78
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.31	0.93-1.83	0.12
<b>Sibilancias en los 12 primeros meses</b>	1.56	1.06-2.34	<b>0.02</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.02	0.99-1.04	0.15
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	1.11	0.74-1.66	0.62
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	0.73	0.30-1.80	0.50
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	0.93	0.57-1.53	0.78
1-2 veces/semana	0.96	0.59-1.57	0.88
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	0.86	0.59-1.25	0.43
1h o más pero <3h	0.85	0.50-1.44	0.55
3h o más pero <5h	0.95	0.43-2.12	0.91
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	1.09	0.78-1.52	0.61
1h o más pero <3h	2.10	0.85-5.19	0.11
3h o más pero <5h	0.76	0.27-2.18	0.61
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.07	0.77-1.49	0.69
Frecuentemente durante el día	0.83	0.51-1.34	0.45
Frecuentemente día y noche	0.70	0.19-2.53	0.59
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.95	0.77-1.17	0.62
<b>Score dieta Mediterránea</b>	0.98	0.94-1.03	0.59

**Tabla 26.** Asociación entre diagnóstico de dermatitis atópica confirmado por un médico y otras variables, sin incluir “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.14	0.85-1.54	0.38
<b>Caucásico</b>	1.60	0.68-3.78	0.28
<b>Altura (cm)</b>	1.04	0.92-1.18	0.54
<b>Peso (kg)</b>	0.91	0.69-1.21	0.52
<b>BMI</b>	1.20	0.76-1.89	0.44
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	0.93	0.60-1.45	0.76
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	1.00	0.74-1.38	0.97
1 vez al mes o más	1.17	0.71-1.93	0.53
<b>Prematuridad</b>	0.87	0.54-1.48	0.67
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	0.92	0.66-1.29	0.64
6-12 meses	1.04	0.68-1.59	0.85
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	1.13	0.83-1.54	0.42
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.49	1.09-2.03	<b>0.01</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.01	0.99-1.04	0.17
<b>Suelos con moqueta en el dormitorio</b>	0.65	0.27-1.56	0.33
<b>Ejercicio físico (frecuencia semanal)</b>			
Nunca/ocasionalmente	0.89	0.55-1.45	0.65
1-2 veces/semana	0.93	0.57-1.50	0.76
<b>Televisión (horas diarias)</b>			
<1h	0.88	0.61-1.27	0.50
1h o más pero <3h	0.83	0.50-1.40	0.49
3h o más pero <5h	0.89	0.41-1.96	0.77
<b>Ordenador/tablet/smartphone (horas diarias)</b>			
<1h	1.12	0.81-1.54	0.51
1h o más pero <3h	2.22	0.90-5.45	0.08
3h o más pero <5h	0.88	0.31-2.48	0.81
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.09	0.79-1.52	0.59
Frecuentemente durante el día	0.87	0.55-1.40	0.58
Frecuentemente día y noche	0.67	0.19-2.41	0.54
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.92	0.75-1.12	0.39
<b>Score dieta Mediterránea</b>	0.99	0.95-1.04	0.71

**Tabla 27.** Asociación entre sibilancias en los 12 meses previos y variables anteriormente incluidas y las variables “síntomas de rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses” y “síntomas compatibles con dermatitis atópica”. Se incluyen en el análisis “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	aOR	IC 95%	p-valor
<b>Varón</b>	1.02	0.61-1.68	0.95
<b>Caucásico</b>	0.88	0.22-2.53	0.22
<b>Altura (cm)</b>	1.00	0.82-1.21	0.96
<b>Peso (kg)</b>	0.96	0.63-1.48	0.87
<b>BMI</b>	1.16	0.58-2.31	0.67
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.22	0.58-2.55	0.60
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	0.65	0.39-1.09	0.10
1 vez al mes o más	0.38	0.15-0.94	<b>0.04</b>
<b>Prematuridad</b>	1.67	0.83-3.36	0.15
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	1.16	0.67-2.01	0.59
6-12 meses	0.84	0.38-1.85	0.66
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.94	0.56-1.58	0.82
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.35	0.77-2.35	0.29
<b>Sibilancias en los primeros 12 meses</b>	2.83	1.60-5.00	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	0.99	0.96-1.03	0.77
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	2.37	1.36-4.12	<b>0.002</b>
<b>Síntomas de rinoconjuntivitis en últimos 12 meses</b>	9.12	4.77-17.46	<b>&lt;0.001</b>
<b>Síntomas compatibles con dermatitis atópica</b>	1.99	1.02-3.87	<b>0.04</b>
<b>Ejercicio físico</b>			
Nunca/ocasionalmente	1.35	0.62-2.94	0.44
1-2 veces/semana	1.12	0.51-2.44	0.78
<b>Televisión</b>			
<1h	1.17	0.59-2.31	0.66
1h o más pero <3h	1.49	0.63-3.54	0.37
3h o más pero <5h	3.10	0.99-9.68	<b>0.05</b>
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>			
<1h	0.97	0.56-1.69	0.92
1h o más pero <3h	0.76	0.21-2.71	0.67
3h o más pero <5h	1.34	0.36-4.96	0.66
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.23	0.70-2.17	0.48
Frecuentemente durante el día	1.29	0.58-2.86	0.53
Frecuentemente día y noche	0.48	0.08-2.82	0.42
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.94	0.67-1.32	0.72
<b>Score dieta Mediterránea</b>	0.99	0.92-1.07	0.79

**Tabla 28.** Asociación entre sibilancias en los 12 meses previos y variables anteriormente incluidas y las variables “síntomas de rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses” y “síntomas compatibles con dermatitis atópica”. No se incluyen en el análisis “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.03	0.64-1.67	0.90
<b>Caucásico</b>	0.97	0.24-3.85	0.96
<b>Altura (cm)</b>	0.97	0.80-1.18	0.78
<b>Peso (kg)</b>	1.01	0.67-1.54	0.95
<b>BMI</b>	1.08	0.55-2.12	0.83
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.15	0.57-2.35	0.70
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	0.66	0.40-1.09	0.11
1 vez al mes o más	0.45	0.19-1.08	0.07
<b>Prematuridad</b>	1.90	0.98-3.68	0.06
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	1.25	0.74-2.14	0.40
6-12 meses	0.87	0.40-1.85	0.71
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	1.06	0.65-1.75	0.81
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	2.05	1.24-3.37	<b>0.005</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	0.99	0.96-1.02	0.43
<b>Síntomas de rinoconjuntivitis en últimos 12 meses</b>	12.98	6.98-24.13	<b>&lt;0.001</b>
<b>Síntomas compatibles con dermatitis atópica</b>	1.93	1.02-3.64	<b>0.04</b>
<b>Ejercicio físico</b>			
Nunca/ocasionalmente	1.12	0.54-2.29	0.76
1-2 veces/semana	0.89	0.43-1.83	0.74
<b>Televisión</b>			
<1h	1.11	0.57-2.15	0.76
1h o más pero <3h	1.26	0.55-2.90	0.59
3h o más pero <5h	1.98	0.64-6.13	0.24
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>			
<1h	1.35	0.81-2.27	0.25
1h o más pero <3h	1.22	0.36-4.17	0.75
3h o más pero <5h	2.97	0.85-10.35	0.09
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.34	0.78-2.30	0.29
Frecuentemente durante el día	1.34	0.63-2.851	0.44
Frecuentemente día y noche	0.50	0.09-2.89	0.44
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.98	0.71-1.35	0.90
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.00	0.93-1.07	0.96

**Tabla 29.** Asociación entre asma confirmada por un médico, variables anteriormente incluidas y las variables “síntomas de rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses” y “síntomas compatibles con dermatitis atópica”. Se incluyen en el análisis “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	aOR	IC 95%	p-valor
<b>Varón</b>	1.26	0.72-2.18	0.42
<b>Caucásico</b>	0.73	0.18-2.89	0.65
<b>Altura (cm)</b>	1.08	0.87-1.33	0.48
<b>Peso (kg)</b>	0.86	0.55-1.36	0.53
<b>BMI</b>	1.39	0.67-2.91	0.38
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.21	0.56-2.62	0.63
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	1.16	0.65-2.05	0.62
1 vez al mes o más	1.50	0.66-3.38	0.33
<b>Prematuridad</b>	1.06	0.47-2.37	0.89
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	1.46	0.80-2.66	0.21
6-12 meses	1.53	0.70-3.30	0.28
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.70	0.40-1.23	0.22
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	1.00	0.55-1.85	0.98
<b>Sibilancias en los primeros 12 meses</b>	4.57	2.46-8.48	<0.001
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	1.00	0.97-1.04	0.88
<b>Diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía</b>	3.22	1.83-5.66	<0.001
<b>Síntomas de rinoconjuntivitis en últimos 12 meses</b>	3.81	1.88-7.71	<0.001
<b>Síntomas compatibles con dermatitis atópica</b>	1.56	0.74-3.29	0.24
<b>Ejercicio físico</b>			
Nunca/ocasionalmente	1.36	0.60-3.09	0.46
1-2 veces/semana	0.80	0.34-1.87	0.61
<b>Televisión</b>			
<1h	0.94	0.46-1.88	0.85
1h o más pero <3h	1.24	0.51-3.07	0.63
3h o más pero <5h	2.44	0.73-8.13	0.15
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>			
<1h	0.98	0.54-1.76	0.94
1h o más pero <3h	0.45	0.10-2.02	0.30
3h o más pero <5h	0.23	0.04-1.40	0.11
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.00	0.54-1.86	0.99
Frecuentemente durante el día	1.42	0.61-3.29	0.42
Frecuentemente día y noche	1.44	0.28-7.35	0.66
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.89	0.60-1.30	0.54
<b>Score dieta Mediterránea</b>	0.99	0.92-1.08	0.90



**Tabla 30.** Asociación entre asma confirmada por un médico, variables anteriormente incluidas y las variables “síntomas de rinoconjuntivitis en los últimos 12 meses” y “síntomas compatibles con dermatitis atópica”. No se incluyen en el análisis “sibilancias en los 12 primeros meses de vida” y “diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía”.

	<b>aOR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Varón</b>	1.14	0.68-1.91	0.61
<b>Caucásico</b>	0.96	0.25-3.73	0.95
<b>Altura (cm)</b>	1.09	0.88-1.34	0.44
<b>Peso (kg)</b>	0.85	0.54-1.34	0.48
<b>BMI</b>	1.42	0.68-2.96	0.35
<b>Tabaquismo durante el embarazo</b>	1.28	0.63-2.57	0.50
<b>Consumo de paracetamol durante el embarazo</b>			
Al menos una vez	1.11	0.65-1.89	0.71
1 vez al mes o más	1.49	0.70-3.18	0.30
<b>Prematuridad</b>	1.30	0.61-2.75	0.49
<b>Duración de lactancia materna</b>			
<6 meses	1.57	0.90-2.75	0.11
6-12 meses	1.50	0.72-3.09	0.28
<b>Consumo habitual de paracetamol en los primeros 12 meses</b>	0.79	0.47-1.34	0.38
<b>Uso de antibiótico en los primeros 12 meses</b>	2.15	1.28-3.61	<b>0.004</b>
<b>Edad de inicio de guardería (meses)</b>	0.99	0.96-1.03	0.77
<b>Síntomas de rinoconjuntivitis en últimos 12 meses</b>	5.00	2.61-9.55	<b>&lt;0.001</b>
<b>Síntomas compatibles con dermatitis atópica</b>	1.72	0.88-3.37	0.11
<b>Ejercicio físico</b>			
Nunca/ocasionalmente	1.22	0.57-2.59	0.61
1-2 veces/semana	0.70	0.32-1.53	0.37
<b>Televisión</b>			
<1h	0.88	0.46-1.68	0.69
1h o más pero <3h	0.95	0.41-2.21	0.91
3h o más pero <5h	1.40	0.44-4.43	0.57
<b>Ordenador/tablet/smartphone</b>			
<1h	1.30	0.76-2.20	0.34
1h o más pero <3h	1.02	0.26-4.01	0.98
3h o más pero <5h	0.69	0.13-3.81	0.67
<b>Frecuencia de paso de camiones por su calle</b>			
No frecuentemente	1.14	0.64-2.03	0.65
Frecuentemente durante el día	1.73	0.82-3.63	0.15
Frecuentemente día y noche	1.51	0.33-6.92	0.60
<b>Nº hermanos mayores</b>	0.91	0.65-1.29	0.60
<b>Score dieta Mediterránea</b>	1.00	0.93-1.09	0.85

## IV. DISCUSIÓN

### 4.1 PREVALENCIA ACTUAL.

La prevalencia de asma en una población de escolares de Cartagena bien representada, y comprendida entre los 6 y 7 años, es variable en función de la pregunta del cuestionario en la que nos basemos para medir dicha prevalencia. A pesar de que la respuesta a la pregunta “¿Ha tenido este niño silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?” es positiva en un 12.01% de los niños encuestados; un porcentaje inferior de 8.97% refieren haber sido diagnosticados de asma por un médico. En cuanto a participación, los porcentajes de respuesta fueron muy similares, siendo incluso superiores en el caso de la segunda pregunta.

En el caso de la dermatitis atópica, los datos son mucho más diferenciales si se compara el porcentaje de respuesta positiva a la presencia de síntomas compatibles (manchas rojas pruriginosas, que aparecen y desaparecen y que tienen localizaciones típicas), con el diagnóstico de dermatitis atópica realizado por un médico. Si bien el 9.18% de los padres afirman que sus hijos han presentado alguna vez síntomas de estas características, hasta un 36.44% fueron diagnosticados de dermatitis atópica por su médico. Esta diferencia de prevalencia según criterio clínico o profesional lleva a pensar en un importante sobrediagnóstico de esta patología en las consultas.

Aunque no voy a ahondar en los resultados sobre rinoconjuntivitis alérgica, ya que son fruto de estudio en otra tesis doctoral, sí que interesa conocer en este punto cuál ha sido la prevalencia en nuestra población, para establecer la relación con la prevalencia de asma y dermatitis atópica. Llama la atención la diferencia entre el porcentaje de respuesta positivo a la presencia de estornudos, taponamiento y goteo nasal, prurito nasal y picor/lagrimeo de ojos sin resfriado o gripe asociados; y el porcentaje de escolares con diagnóstico médico de rinoconjuntivitis alérgica (8.05% vs. 4.2%). Estos datos nos conducen a pensar en un infradiagnóstico de esta patología en la etapa escolar.

Si comparamos la conocida relación entre las tres entidades clínicas, parece que el mayor porcentaje de coincidencia de todas ellas se da en base a la aparición de los síntomas; y no al diagnóstico confirmado por un médico (4.7% vs. 2.4%).

En el caso de que tengamos en cuenta la aparición de solapamientos dos a dos, es de nuevo la clínica la que muestra porcentajes superiores a la coincidencia diagnóstica del médico. Por ejemplo, los síntomas de asma y dermatitis atópica coinciden en un 11.8% de los casos, mientras que los diagnósticos confirmados de asma y dermatitis atópica sólo lo hacen en un 8.6% de los casos. ¿Cómo es posible que a pesar de que la presencia de síntomas de dermatitis atópica sea muy inferior a la de diagnóstico médico de dermatitis atópica, la coincidencia diagnóstica con asma sea inferior? Parece que hay dos factores que colaboran en este efecto. Por un lado, los síntomas de asma son superiores en prevalencia al asma confirmada por médico. Por otro, parece que en el diagnóstico médico de dermatitis atópica debe haberse producido un sesgo de clasificación, siendo más fiables; y por tanto más asociado a asma, el diagnóstico de dermatitis atópica según clínica compatible.

Adma y rinoconjuntivitis son los más divergentes en sus porcentajes de solapamiento diagnóstico en función de criterio clínico y profesional. Sólo un 4.1% de coincidencias según criterio profesional, comparado con el 18.5%, según criterio clínico. Esto era de esperar teniendo una patología tan infradiagnosticada como es la rinoconjuntivitis alérgica.

La coincidencia diagnóstica de asma y dermatitis atópica en base a ambos criterios es más semejante (11.8% clínico y 8.6% profesional), de lo que interpreto que el infradiagnóstico médico del asma es amortiguado por el sobrediagnóstico de la dermatitis atópica (al ser tan diagnosticado, casi todos los asmáticos, que siguen estando mejor diagnosticados que los niños con rinoconjuntivitis alérgica; tendrán un diagnóstico médico de dermatitis atópica). Viendo el diagrama de Venn, otra posible interpretación extraída de los datos puede ser la siguiente: los profesionales piensan más en un posible diagnóstico de rinoconjuntivitis cuando el paciente ya presenta sibilancias, pues existen más diagnósticos de rinoconjuntivitis en asmáticos; que de asma en pacientes con rinitis alérgica (50% vs. 25% aproximadamente). Si esto es así, se apoya la hipótesis de que la rinoconjuntivitis es la más infradiagnosticada de las entidades.

La asociación de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, que forman parte de la denominada “marcha alérgica” era esperable y coincide con la de estudios previos [126].

#### **4.2 FACTORES DE RIESGO SIGNIFICATIVAMENTE ASOCIADOS.**

Según el análisis multivariante realizado en este estudio, se establecen pocos factores de riesgo asociados significativamente a asma; tanto si el criterio de asma se establece por síntomas clínicos, como si se establece por criterio de diagnóstico médico previo.

En la Tabla 15 se observa que la presencia de sibilancias en los primeros 12 meses de vida, así como el diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía, son los únicos factores que se asocian significativamente a la presencia de síntomas recientes de asma. Tras eliminar ambos factores del análisis multivariante, aparece el uso de antibioterapia en el primer año de vida como factor asociado (Tablas 15 y 16). Esto parece indicar que el antibiotico actúa como factor de confusión que muestra colinealidad con sibilancias en el primer año de vida y/o con el diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía.

La presencia de sibilancias en los primeros 12 meses de vida, así como el diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía, son también los únicos factores que se asocian significativamente a la presencia de diagnóstico de asma confirmado por un médico (Tabla 17). En la tabla 18 se evidencia que, tras eliminar ambos factores, de nuevo surge únicamente la antibioterapia en el primer año de vida como factor asociado, con las mismas connotaciones antes mencionadas.

En relación al análisis multivariante de los factores asociados a síntomas de rinoconjuntivitis (Tabla 19), el ser varón, la presencia de sibilancias en los primeros 12 meses de vida, el diagnóstico previo de neumonía/bronconeumonía, y el ver la televisión durante más de 1 hora al día, surgen como factores de riesgo significativamente asociados a la presencia de síntomas recientes de rinoconjuntivitis. En esa misma tabla se observa que la lactancia materna durante los primeros 12 meses de vida, y un menor número de hermanos mayores, son factores protectores de la aparición de síntomas recientes de rinoconjuntivitis.

Al eliminarse el efecto producido por el antecedente de sibilancias el primer año de vida y el de neumonía/bronconeumonía; adquiere significación el consumo materno de paracetamol durante el embarazo, así como el score Mediterráneo. Pierden significación como factores de riesgo, el sexo y el tiempo dedicado a ver la televisión (Tabla 20).

En el caso de diagnóstico de rinoconjuntivitis confirmado por un médico, parece que el único factor de riesgo significativo es en antecedente de neumonía/bronconeumonía (Tablas 21 y 22).

Las tablas 23 y 24 muestran los factores asociados a síntomas recientes de eczema. En ellas, aparece el antecedente de sibilancias durante el primer año de vida como único factor de riesgo significativo. De la misma manera, en el caso de dermatitis atópica confirmada por un médico, la única asociación significativa que se establece es con el antecedente de sibilancias del lactante (Tabla 25). Una vez eliminado el efecto de dicha variable, la antibioterapia en el primer año de vida cobra su importancia, probablemente debido a su colinealidad con sibilancias en el primer año (Tabla 26).

Finalmente, en el análisis multivariante que emplea las variables de asma como variables dependientes, pero introduciendo los síntomas de rinitis alérgica y dermatitis atópica, los resultados son los siguientes: existe en ambos casos asociación significativa con síntomas de rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, además de con los antecedentes de neumonía/bronconeumonía y sibilancias en el primer año de vida (Tablas 27 y 29). De nuevo, el consumo de antibióticos en el primer año de vida se hace significativo cuando se eliminan del análisis el antecedente de neumonía/bronconeumonía y de sibilancias en el primer año de vida (Tablas 28 y 30). Por otro lado, surge como factor protector de sibilancias en los 12 meses previos, el consumo de paracetamol materno durante el embarazo (Tabla 27).

### **4.3 EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA.**

Según el artículo publicado en 2005 por Carvajal-Ureña et al. [19], los datos del estudio ISAAC fase III en España (años 2001-2002) tuvieron una participación global de 72.3% (53.4-89%), un poco por encima de la participación de nuestro estudio que fue de un 66.7%.

La cifra de prevalencia de sibilancias en los 12 meses previos en toda la población escolar de España encuestada fue del 9.9%, presentando Cartagena una prevalencia del 11.1%. Nuestra prevalencia actual de 12.0% se encuentra, por tanto, por encima de la prevalencia de sibilancias recurrentes encontrada hace 15 años en la misma población de Cartagena, que ya estaba en ese momento por encima de la prevalencia nacional.

Ciñéndonos al diagnóstico médico de asma, la población escolar encuestada hace 15 años mostró una prevalencia de 11.8%. La cifra en Cartagena fue algo inferior (10.8%). En todo caso nuestra prevalencia actual de diagnóstico de asma ha descendido hasta el casi el 9%.

Estos datos parecen acercarnos a la hipótesis de que los síntomas de asma pueden ser cada vez más frecuentes, y sin embargo, estar cada vez más infradiagnosticados. En todo caso, sería necesario ver si estas variaciones de prevalencia son significativas o no, al ser cifras de prevalencia tan cercanas. Cartagena seguiría manteniéndose dentro del mapa mundial de asma, en una prevalencia relativamente elevada de entre el 10 y 20% [9]. De hecho, se postula que en la actualidad existen regiones con mayor prevalencia de asma, en las que ésta ha alcanzado un dintel. Mientras, la tendencia en poblaciones de menor prevalencia sería la de seguir ascendiendo. De cualquier modo, lo que no parece que se esté produciendo es una reducción [127].

Se desconoce en este momento la evolución de las variaciones geográficas de la prevalencia de asma, dado que Cartagena es el primer centro de España en publicar los datos de la fase GAN. En el estudio ISAAC III Cartagena era representante del área geográfica costera mediterránea, que no mostraba un patrón de prevalencia definido, a diferencia de la costa norte, con prevalencias claramente más elevadas [19].

Según los datos publicados en 2007 [24], la tasa de participación en la prevalencia de dermatitis atópica en el estudio fase III del ISAAC fue del 76.3%, algo superior a las cifras del presente estudio.

La prevalencia global de dermatitis atópica en España, según diagnóstico clínico fue del 15.3%, con una prevalencia de 14% en Cartagena. La comparación entre las prevalencias de hace 15 años y las actuales (9.19% según diagnóstico clínico y 36.44% según diagnóstico confirmado por un médico), es difícil de establecer. En el cuestionario empleado durante la

fase III, se utilizó la pregunta “¿Has tenido alguna vez eczema o dermatitis atópica?”. Esta pregunta se encuentra a caballo entre las empleadas por el estudio GAN: una que describe las lesiones y localizaciones típicas de dermatitis atópica para establecer un diagnóstico clínico; y otra que añade a la pregunta del ISAAC III la aclaración “confirmado por un médico” al final de la frase. Esto podría explicar que nuestras prevalencias queden a un extremo y otro del 14% resultante hace 15 años. Sin embargo, si dejamos al margen lo que consideramos que mejor representa esta entidad clínica, y nos limitamos a comparar la misma variable de hace 10 años, sorprende observar que el 39.4% de los encuestados dan una respuesta afirmativa a la pregunta empleada en el ISAAC III. Podríamos entonces estar siendo testigos de un aumento alarmante en los casos de eczema atópico, aunque; si esto fueras así, la pregunta del cuestionario que debe detectar los síntomas clínicos de dermatitis atópica estaría fallando. Con resultados tan dispares es casi imposible establecer cuál es la tendencia de la prevalencia de dermatitis atópica y si el problema es de verdad el infradiagnóstico o el sobrediagnóstico de esta enfermedad. Sería necesario para ello esperar a los resultados de otros centros, españoles y mundiales, para clarificar cuál es la interpretación más lógica de lo que estamos observando.

Si comparamos con el mapa mundial de prevalencia del ISAAC III [18], las cifras actuales con las de hace 15 años, Cartagena se encontraría ahora a la altura de países de Centroamérica y Sudeste Asiático, con elevada prevalencia de dermatitis atópica. Sin embargo, en esta fase, Cartagena ya presentaba prevalencias en torno al 15%, lo que nos hace pensar que la variable empleada para la realización de los mapas, fue la descripción clínica compatible con dermatitis atópica, en lugar del diagnóstico. En cualquier caso el ascenso se habría producido hasta una cifra de 9.18%, lejos de la prevalencia de <5% que muestra nuestro país dentro de los mapas mundiales.

#### 4.4 EVOLUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES.

Aunque han sido muchos los factores de riesgo y factores protectores que han sido asociados a asma y a dermatitis atópica en trabajos mencionados en la introducción del presente estudio, apenas unos pocos han tenido significación en nuestra población.

Para empezar, habría que mencionar los factores que no han sido recogidos en el presente estudio, ya que la información de éstos fue solicitada en un segundo cuestionario con datos acerca de los padres de los escolares participantes. Es por ello que la influencia de los factores genéticos no ha sido incluida (antecedentes de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica en los padres). Del mismo modo, el hábito tabáquico paterno fuera del periodo gestacional ha sido recogido en dicho cuestionario destinado a padres, y tampoco es fruto de estudio en este momento. Por último, tampoco han sido incluidos contaminantes domiciliarios como los que puedan proceder de las calefacciones o cocinas del hogar.

##### 4.4.1 INFECCIONES, PARACETAMOL Y ANTIBIÓTICOS.

Ya hemos mencionado anteriormente el efecto de colinealidad entre el consumo de antibióticos y el antecedente de neumonía/bronconeumonía y sibilancias en el primer año de vida. Es por ello que confirmamos las últimas conclusiones a este respecto: la confusión producida por la indicación sería la causa de la asociación y no el efecto del antibiótico e sí mismo [34]. Partiendo de esta misma premisa, parece que una neumonía/bronconeumonía también estaría en relación con aparición de sibilancias posteriores. De hecho, si tenemos en cuenta que ambos factores son independientes [128], podríamos afirmar que los agentes infecciosos principalmente causantes de bronquiolitis (sibilancias del lactante) y de bronconeumonía o neumonía, son causantes de cambios que predisponen a sibilancias. En el primer caso, sin duda el VRS y el *Rhinovirus* serían los más implicados [129,130]. En el segundo caso cobra importancia otro agente causal de neumonías en la etapa preescolar y escolar: el *Mycoplasma pneumoniae*. De hecho, se conoce ya que la infección por esta bacteria produce un incremento de la reactividad bronquial que afecta tanto a pequeña vía como a gran vía, produciendo en muchos casos una respuesta positiva a las pruebas de broncoprovocación [131].



En cuanto al paracetamol, su comportamiento no parece mostrar la colinealidad tan clara que muestra la administración de antibióticos en el primer año de vida. Se confirma como factor asociado a asma en el análisis univariante. Esto ocurre en todos los casos consumo de paracetamol en el primer año de vida. El consumo de paracetamol durante el embarazo sólo se asocia cuando la variables dependiente es “asma confirmada por un médico”. Esta significación se pierde completamente en los análisis multivariantes posteriores.

La dermatitis atópica muestra asociación también en los análisis univariantes con el consumo de paracetamol durante el embarazo, y consumo de paracetamol y antibióticos en el primer año de vida. Una vez más, esa significación se pierde en el análisis multivariante posterior, que vuelve a revelar que la asociación con antibióticos en el primer año de vida viene confundida por la presencia de sibilancias en el primer año o por los antecedentes de neumonía/bronconeumonía.

Por último, comentar que en el último análisis multivariante en el que “sibilancias en los 12 meses previos” aparece como variable dependiente, esta vez incluyendo “síntomas compatibles con dermatitis atópica y rinitis alérgica” en el análisis; el consumo de paracetamol en el embarazo surge como posible factor protector cuando esté es igual o superior a una vez al mes. Este hallazgo no es compartido en estudios previos y carece de explicación. Una posible hipótesis es que las infecciones maternas, causantes del consumo de paracetamol, puedan tener una relación con menor incidencia posterior de infecciones en la infancia por su efecto en el sistema inmunológico del feto.

#### 4.4.2 CONTAMINACIÓN

La única forma de contaminación medida en el estudio actual es aquella en relación a la frecuencia del paso de camiones en la calle donde se encuentra el domicilio. A pesar de que aparece como asociado significativamente a sibilancias en los 12 meses previos, síntomas compatibles con eczema y diagnóstico de dermatitis atópica confirmado por un médico, esta significación se pierde en los análisis multivariantes que los siguen.

Otra forma de contaminación es el tabaquismo. Aunque no se ha tenido en cuenta el tabaquismo actual de los padres, en este estudio se recogieron datos en relación al

tabaquismo materno durante el embarazo. Éste ha resultado estar significativamente asociado solamente en los análisis univariantes que implican al asma con diagnóstico confirmado por un médico. Dicha significación ya no aparece en los análisis multivariantes.

Finalmente, comentar otra forma de contaminación: la presencia de moqueta en el dormitorio del niño, que se relaciona con la presencia de ácaros. Éste sólo se ha presentado como un factor asociado de forma significativa a dermatitis atópica confirmada por un médico en el análisis univariante, pero no en el multivariante.

En todos los casos se trataba de factores bien relacionados con atopia, que apenas han podido mostrar significación en el estudio actual. Sin embargo, viendo las bajas prevalencias de paso de camiones por la calle del domicilio (18.2%), tabaquismo durante la gestación (16.3%), y moqueta en el suelo del dormitorio (7.5%), es difícil encontrar diferencias estadísticamente significativas entre población con condición atópica y sin ella. Fuera de esto, no encontramos otros motivos por los cuales estos factores no se han confirmado con mayor significación como factores de riesgo de asma y dermatitis atópica.

#### 4.4.3 PREMATURIDAD.

A la hora de establecer la relación entre desarrollo pulmonar al nacimiento, y riesgo futuro de asma o dermatitis atópica, hemos preferido emplear la prematuridad en lugar del peso al nacimiento, independientemente de que se trate de grandes prematuros o prematuros tardíos. De hecho, la prematuridad ha demostrado ser un factor de riesgo para asma en la infancia por encima de las alteraciones de crecimiento intrauterino, aunque éstas últimas podrían aumentar el riesgo en niños nacidos a término [132]. Esto nos proporciona una población de prematuros que comprende un 10% de la población. Los resultados del estudio muestran que el ser prematuro se asocia de forma significativa en los análisis univariantes al diagnóstico posterior de asma, así como la presencia de síntomas de dermatitis atópica. Sin embargo, este efecto desaparece cuando se procede al análisis multivariante. Estos datos no son comparables con los obtenidos del ISAAC fase III, en los que se asociaba atopia al bajo peso al nacimiento [53]. Sin embargo, nuestros resultados no se alejan mucho de lo que se

viene estableciendo en esta relación: la prematuridad tardía no está relacionada con mayor riesgo de asma en la etapa preescolar [133].

En cuanto a la dermatitis atópica, parece haber cierta evidencia de que ésta es más frecuente a mayor edad gestacional [134]. En el caso del estudio de Haataja et al. Se trata de un estudio retrospectivo en el que los casos eran niños ya diagnosticados.

#### 4.4.4 INDICE DE MASA CORPORAL Y SEDENTARISMO

Si observamos nuestros resultados en este sentido, el peso y el IMC se asocian significativamente a la presencia de sibilancias en los 12 meses previos, así como al diagnóstico previo de asma y de dermatitis atópica. Esto confirma los resultados de estudios anteriores en los que asma se asociaba a obesidad y sobrepeso [49]. Además, y siguiendo con los hallazgos del estudio de Mitchell et al. basado en datos del ISAAC fase III, los resultados del presente estudio en relación al sedentarismo, comparten una misma dirección. El análisis univariante muestra asociación significativa entre las horas que el niño pasa viendo la televisión y jugando con la *tablet*, ordenador, *smartphone* o videoconsola; con los síntomas de dermatitis atópica. Asimismo, la presencia de sibilancias en los 12 meses previos y el diagnóstico de asma tienen relación con el número de horas empleadas con la *tablet*, el ordenador, el *smartphone* o la videoconsola. El ejercicio físico no se había relacionado significativamente con síntomas de atopia en la población de escolares del ISAAC fase III [49]. El análisis multivariante no corrobora estos resultados.

#### 4.4.5 NÚMERO DE HERMANOS Y EDAD DE INICIO DE GUARDERÍA

Ambas serían variables que representan la exposición a ambiente viral. Sólomente en el caso del análisis univariante que implica a diagnósticos médicos de asma y dermatitis atópica, existe una relación significativa con el número de hermanos mayores. Esto contrasta con los hallazgos del estudio ISAAC III [56]. Sin embargo, no se ha analizado en este caso el efecto sobre el hermano más mayor (la variable número de hermanos menores), que Strachan et al proponían como causante de la relación inversa entre número total de hermanos y síntomas

de dermatitis atópica, siguiendo los efectos de la teoría higienista. A pesar de que en ese caso también se asoció el número total de hermanos con síntomas de dermatitis atópica grave, nuestro estudio no estratifica gravedad de atopia y no son comparables. Finalmente, desconocemos si la media de hermanos por familia ha decrecido lo suficiente en los últimos 15 años como para justificar estos nuevos resultados (17.5% de hijos únicos y 55.7% de niños con un solo hermano en nuestra población de estudio).

La edad de inicio de guardería no ha tenido relevancia estadística en ninguna de las formas de análisis, probablemente porque el efecto de las infecciones virales a la edad de estudio de nuestra población ya sea poco relevante.

#### 4.4.6 LACTANCIA MATERNA

La duración de la lactancia materna sólo ha mostrado una relación significativa con la presencia de sibilancias en los 12 meses previos. En ninguno de los análisis multivariantes aparece este factor como factor protector de asma o dermatitis atópica. Estudios previos han mostrado que la lactancia materna exclusiva durante al menos 3 meses reduce el riesgo de dermatitis atópica; teniendo un efecto mucho más débil sobre asma y rinitis alérgica [60]. En ISAAC fase III, se asoció con una ligera disminución de la aparición de dermatitis atópica grave, pero en nuestro estudio no hemos graduado la gravedad de la atopia.

No obstante, debemos comentar a favor de los posibles beneficios de la lactancia materna, que el análisis univariante sí que demostró relación significativa con la duración de la lactancia materna y la presencia de sibilancias en los 12 meses previos ( $p < 0.02$ ). Además, los estudios orientados a definir el efecto protector de la lactancia materna deberían incluir únicamente lactancia materna exclusiva, que no es el caso del estudio ISAAC III ni del estudio actual, que ha incluido en el análisis la variable “duración de lactancia materna”, pero sin especificar si ésta era exclusiva. En nuestros cuestionarios se pregunta sobre meses de lactancia materna, pero no se especifica que tenga que ser exclusiva.

#### 4.4.7 RAZA E INMIGRACIÓN

Únicamente el 2.14% de nuestra población había nacido fuera de España, por lo que la inmigración ha quedado poco representada. No obstante, esta condición está asociada de manera significativa a la presencia de sibilancias en los 12 meses previos, y al diagnóstico médico de dermatitis atópica, cuando tenemos en cuenta los análisis univariantes. En el primero de los casos tendría un efecto protector; y en el segundo, se asociaría a un riesgo aumentado. De hecho, la prevalencia de sibilancias y asma se ha visto aumentada en los inmigrantes, comparado con la prevalencia de su etnia en su país de origen, incrementándose esa prevalencia y gravedad de los síntomas con cada año de residencia fuera de su país natal. De manera inversa, los inmigrantes en países occidentales presentan una menor prevalencia de dermatitis atópica que la población del país huésped [102,135]. Dado que la mayoría de los niños de nuestra población clasificados como “no caucásicos” son inmigrantes de segunda o tercera generación que ya han nacido en España, podemos emplear sus datos para interpretar el efecto de la migración con el paso de los años, más que para determinar si el efecto protector inicial de la inmigración se confirma o no. Para ello necesitaríamos una población no caucásica más amplia, que nos permitiera comparar las prevalencias de asma y dermatitis atópica con sus países de origen. A lo sumo, lo que sí podemos es establecer el efecto que aún puede tener la etnia no caucásica. De hecho, en nuestro caso sólo se ha establecido la relación con la caucásica, pues el resto eran bastante minoritarias. Tanto el diagnóstico de asma como el de dermatitis atópica, están asociadas a la raza caucásica, con sentido de factor protector en el caso de asma; y de factor de riesgo en el caso de la dermatitis atópica. No obstante, esta influencia se pierde en los análisis multivariantes posteriores.

En contra de el efecto protector que la raza caucásica ofrece según nuestros resultados, un estudio londinense [136] encontró que el diagnóstico de asma era más frecuente entre los ingleses (raza blanca) y pakistaníes, que en el resto de razas. Siguiendo la misma línea que nuestro estudio, ellos tampoco hallaron diferencias de raza en el caso de sibilancias en los 12 meses previos. Sus resultados, difieren con los nuestros también en relación al diagnóstico médico de dermatitis atópica, donde no encontraron asociación con raza. Hay que decir que

en el mencionado estudio la proporción otras razas: raza blanca/pakistaní era muy superior a la de nuestro estudio.

#### 4.4.8 DIETA

La dieta Mediterránea se había propuesto como un factor protector de atopia debido a su elevado contenido en antioxidantes y su perfil de ácidos grasos monoinsaturados [57]. Sin embargo, en nuestro caso, el score de dieta Mediterránea no ha sido un factor significativo en ninguno de los análisis multivariantes, lo que podría tener varias explicaciones. Por un lado, se trata de un score que añade más parámetros dietéticos que los previos [25]. Se han añadido como alimentos no Mediterráneos: el pan como cereal aparte, los azúcares, hamburguesas diferenciadas del resto de comida rápida, y los refrescos. Como producto de la dieta Mediterránea se ha añadido el aceite de oliva. Las posibles puntuaciones de nuestra dieta Mediterránea comprendían de los 0 a los 44 puntos (rango 13-37). Nuestra población presentó una puntuación mediana de 24, lo que queda algo por debajo de las medianas proporcionalmente alcanzadas en otras poblaciones de 13 puntos en scores con puntuación máxima de 22 [23,25]. Sin embargo, no es una diferencia tan grande como para plantear que quizá nuestra población, a pesar de ubicarse en el Mediterráneo, no sea ya una representante de la dieta Mediterránea por el paso de los años y los cambios en los hábitos dietéticos. Por otro lado, puede haberse producido un sesgo de selección, y que los niños que peor patrón dietético presentan, no hayan participado con la encuesta dietética al completo, y que sean a su vez éstos población con más asma y más dermatitis atópica. Sin embargo, en nuestro estudio la tasa de participación, se encuentra por encima de la de estudios previos [25]. Por todo ello, podríamos decir que, una vez ampliado el espectro de alimentos que intervienen en la dieta, ésta no tiene un efecto tan protector. Por ejemplo, podría ocurrir que aunque los niños consuman suficientes verduras o legumbres, si éstas se acompañan de excesivo consumo de refrescos o golosinas, se neutralicen los efectos beneficiosos de las primeras. En este caso, un score de dieta Mediterránea en la que los alimentos considerados “anti-Mediterráneos” puntuaran de forma negativa, podría aclarar si esto es así o no.

No podemos pasar por alto el hecho de que con una población que presenta una dieta tan homogénea (medias de score de dieta Mediterránea con escasa dispersión en todos los grupos), es difícil encontrar diferencias estadísticamente significativas. Sería necesario

comparar nuestros grupos con otros procedentes de otras regiones o países para valorar verdaderamente el posible efecto protector de la dieta Mediterránea, por lo que no podemos verificar su existencia; pero tampoco descartarla.

Por otro lado, es interesante comentar la asociación que ha presentado el consumo de determinados alimentos con el asma o la dermatitis atópica. Por ejemplo, en el caso del asma, sólo la fruta tendría un papel protector si hablamos de sibilancias en los 12 meses previos. No obstante, si recurrimos al diagnóstico médico de asma, no sólo la fruta tiene una relación protectora significativa, pues el consumo de frutos secos y refrescos, actúan como factores de riesgo. Por el contrario, el consumo de arroz, lácteos distintos a la leche y huevos, es significativamente inferior en los niños con diagnóstico previo de asma. Sería necesario si estas asociaciones no están siendo sesgadas por alergias alimentarias coexistentes, y por consiguiente, las variaciones nutricionales no son una causa, sino una consecuencia.

En el caso de la dermatitis atópica, el diagnóstico por síntomas tampoco asocia consumo significativo de muchos alimentos. Cabría destacar que la población sin dermatitis atópica consume más verduras y menos leche y refrescos. Si, por el contrario, nos basamos en el criterio médico para el diagnóstico de dermatitis atópica, encontramos mayor asociación con el consumo de alimentos. La población con dermatitis atópica consume menos verdura cocinada, legumbres, cereales, pasta, arroz, patatas y mantequilla. Además, éstos pacientes consumen menos huevos, frutos secos y bebidas refrescantes. Por último, consumen más carne y lácteos distintos a la leche. Es posible que estos cambios en la dieta se introdujeran tras el diagnóstico de dermatitis atópica, y; por tanto, estos resultados tienen que analizarse con precaución.

Finalmente habría que matizar que los hallazgos de los estudios de García-Marcos et al. y Morales et al., fueron significativos en población femenina, y que en nuestro estudio no se ha realizado estratificación por sexo.

#### **4.5 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO**

La principal fortaleza de nuestro estudio es el tamaño muestral y su gran representatividad, ya que incluye la práctica totalidad de la población de entre 6 y 7 años de una ciudad española de mediano tamaño. Es, además, por su población inmigrante y su localización Mediterránea y junto a la huerta de Europa, una buena candidata para el estudio de los efectos de las migraciones (en este momento de segunda y tercera generación ya) y de la dieta Mediterránea. Los diagnósticos de las entidades clínicas que se estudian se realizan mediante cuestionarios ya validados a nivel internacional.

En cuanto a las debilidades, la primera de ellas sería la tasa de participación, que aunque se encuentra en niveles aceptables, es mejorable y cabría haberse esperado que fuera mayor. Siguiéndolo en importancia nos encontramos con el problema que supone el diagnóstico de la dermatitis atópica, y cómo esto limita el estudio de factores asociados a esta patología. Otra de las debilidades es la ausencia de inclusión de datos de cuestionarios en relación con los padres, que no ha permitido analizar factores como el tabaquismo o la predisposición genética. Es importante también tener en cuenta que el tipo de variables empleadas en el análisis sobre lactancia materna no permite el estudio de los efectos de una lactancia materna exclusiva. Por último, la falta de homogeneidad con estudios previos sobre dieta Mediterránea, y la presencia de valores de consumo intermedio, ha impedido una comparación sencilla con estudios previos para valorar evolución de la dieta Mediterránea y su efecto sobre el asma y la dermatitis atópica.



## 4.6 RESUMEN

Existen diferencias nada desdeñables en las prevalencias estimadas por la presencia de síntomas de asma y dermatitis atópico descritos, comparados con las prevalencias elaboradas a partir de diagnósticos médicos referidos por los padres. Este hecho puede estar llevándonos a infradiagnosticar el asma y la rinitis alérgica, y a sobrediagnosticar la dermatitis atópica.

Parece ser que se ha producido un incremento en la prevalencia de sibilancias en los 12 meses previos en la población de escolares de Cartagena, con una disminución del diagnóstico médico de asma. Podríamos estar ante un aumento de síntomas de asma con tendencia al infradiagnóstico. En cuanto a la prevalencia de dermatitis atópica, también se intuye un aumento, aunque es difícil de decir dado que no se han comparado exactamente las mismas preguntas del cuestionario del ISAAC III. ¿Estamos diagnosticando bien la dermatitis atópica en este estudio; o la disparidad de prevalencias indica que no?

En relación a los factores asociados a asma y dermatitis atópica, los antecedentes de bronconeumonía/neumonía y sibilancias en el primer año de vida son los mejores predictores. Parece que la antibioterapia en el primer año de vida es un mero factor de confusión ligado a los anteriores. Por otro lado, ocurre lo mismo con el paracetamol, que sí ha surgido como posible efecto protector cuando su consumo se produce durante la gestación, y cuyo efecto debe ser fruto de más estudios.

Finalmente no se ha demostrado la asociación significativa entre asma o dermatitis atópica y prematuridad, número de hermanos, edad de inicio de guardería, IMC, sedentarismo, lactancia materna, contaminación, raza y dieta Mediterránea en el presente estudio.



## V. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de asma en los escolares de 6 a 7 años de Cartagena es del 12%, si tenemos en cuenta la presencia de sibilancias en los 12 meses previos; y del 9% si atendemos a su diagnóstico médico.
2. La prevalencia de dermatitis atópica en los escolares de 6 a 7 años de Cartagena es del 9.2% si tenemos en cuenta la presencia de síntomas compatibles, ascendiendo hasta el 36.4% si nos atenemos a su diagnóstico médico.
3. Los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y dermatitis atópica, se solapan en un 4.7% de los casos.
4. Las sibilancias en los primeros 12 meses de vida y el antecedente personal de neumonía/bronconeumonía son los factores de riesgo que más determinan la aparición de asma en la etapa escolar.
5. Las sibilancias en el primer año de vida son también factor asociado a la aparición de dermatitis atópica.
6. La antibioterapia se asocia con asma y dermatitis atópica, aunque esta asociación desaparece cuando incluimos en el análisis otros factores como antecedente de neumonía/bronconeumonía o sibilancias en el primer año de vida en el modelo.
7. El paracetamol se asocia con asma y dermatitis atópica, aunque esta asociación desaparece cuando incluimos en el análisis otros factores como antecedente de neumonía/bronconeumonía o sibilancias en el primer año de vida. De hecho, el paracetamol podría tener un efecto protector cuando se consume durante la gestación.
8. Existe asociación entre dermatitis atópica y determinados alimentos. Los niños con diagnóstico de dermatitis atópica mostraron un menor consumo de verduras cocinadas,

legumbres, mantequilla, huevos, arroz, pasta, cereales, frutos secos, patatas y refrescos; presentando un mayor consumo de carne y lácteos distintos a la leche.

## V. CONCLUSIONS

1. Asthma prevalence in 6 to 7 year-old school children in Cartagena is 12%, considering wheezing present in the past 12 months; and 9%, considering doctor confirmed diagnosis of asthma.
2. Eczema prevalence in 6 to 7 year-old school children in Cartagena is 9.2%, considering the presence of symptoms compatible with eczema ever; in contrast with a prevalence of 36.4% when referring previous diagnosis of eczema confirmed by a doctor.
3. In 4.7% of children, the three allergic diseases (asthma, eczema and rhinitis), overlap.
4. "Wheezing in the first 12 months of life" and "previous diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia" were the main risk factors associated to asthma in school children.
5. "Wheezing in the first 12 months of life" was also associated to eczema in school children.
6. Antibiotics intake is associated with asthma and eczema. However, this association disappears when other factors such as "Wheezing in the first 12 months of life" and "previous diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia," are included in the analysis model.
7. Paracetamol intake is associated with asthma and eczema. However, this association disappears when other factors such as "Wheezing in the first 12 months of life" and "previous diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia," are included in the analysis model. In fact, it could have a protective effect when consumed during pregnancy.
8. There are significant associations between the intake of some food and eczema. Children with eczema confirmed by a doctor showed lower intake of cooked

vegetables, pulses, rice, pasta, cereals, butter, eggs, nuts, potatoes and soft drinks;  
and showed higher intake of meat and dairy foods other than milk.

## VI. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Blanco-Quiros A. Enfermedades alérgicas. Cruz 11ª edición. Tratado Pediatría. Madrid: Médica Panamericana; 2014. 105:575-590.
- (2) Garcia-Marcos L, Nieto-Garcia A. Asma. Cruz 11ª edición. Tratado Pediatría. Madrid: Médica Panamericana; 2014. 106:591-596.
- (3) Asher MI, Stewart AW, Wong G, Stracha DP, Garcia-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: 267-274.
- (4) Martin-Mateos MA, initis alérgica. Cruz 11ª edición. Tratado Pediatría. Madrid: Médica Panamericana; 2014. 107:597-599.
- (5) Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014; 5.
- (6) Dharmage S C, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014; 69:17-27.
- (7) ISAAC- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. [Isaac.auckland.ac.nz](http://isaac.auckland.ac.nz/)  
<http://isaac.auckland.ac.nz/>
- (8) Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 2009; 8:483-491.
- (9) Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64:476-483.
- (10) Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, Trung PL, Zhong NS, Zainudin N, Zainudin BM. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:263-268.
- (11) Manual for Global Surveillance: Prevalence, Severity and Risk Factors 2015. <http://globalasthmanetwork.org/>
- (12) Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:40-47.

- (13) Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-743.
- (14) Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*; 1997. 162: 176.
- (15) Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64:123-148.
- (16) Fuertes E, Butland BK, Ross Anderson H, Carlsten C, Strachan DP, Brauer M. Childhood intermittent and persistent rhinitis prevalence and climate and vegetation: a global ecologic analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:386-392.
- (17) Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, Rzehak P, Abramidze T, Annesi-Maesano I, Bjorksten B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, Von Mutius E, Pistelli R, Strachan DP. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008; 32:1250-1261.
- (18) Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1251-1258.
- (19) Carvajal-Uruena I, Garcia-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia de Andoin N, Batlles-Garrido J, Blanco-Quiros A, Lopez-Silvarrey A, Garcia-Hernandez G, Guillen-Grimaj F, Gonzalez-Diaz, C, Bellido-Blasco J. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain. Arch Bronconeumol* 2005; 41:659-666.
- (20) Bercedo Sanz A, Redondo Figuero C, Lastra Martinez L, Gomez Serrano M, Mora Gonzalez E, Pacheco Cumani M. Prevalencia de asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes de 13-14 años de Cantabria. *Bol Pediatr* 2004; 44:9-19.
- (21) Arnedo-Pena A, Garcia-Marcos L, Garcia-Hernandez G, Aguinaga Ontoso I, Gonzalez-Diaz C, Morales Suarez-Varela M, Dominguez Aurrecoechea B, Busquets-Monge R, Blanco Quiros A, Batlles-Garrido J, Miner Canflanca I, Lopez-Silvarrey Varela A. Tendencia



- temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas, según el ISAAC. *An Pediatr* 2005; 62:229-236.
- (22) Arnedo-Pena A, Garcia-Marcos L, Blanco-Quiros A, Martinez Gimeno A, Aguinaga Ontoso I, Gonzalez-Diaz C, Diaz-Vazquez C, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Batlles-Garrido J, Lopez-Silvarrey Varela A, Garcia de Andoin N. *Med Clin* 2004; 123:490-495.
- (23) Morales-Suarez-Varela M, Garcia-Marcos L, Kogan MD, Costa Ferreira J, Martínez Gimeno A, Aguinaga Ontoso I, Gonzalez Diaz C, Arnedo Pena A, Dominguez Aurrecoechea B, Busquets Monge RM, Blanco Quiros A, Batlles Garrido J, Garcia de Andoain N, Lopez-Silvarrey Varela A, Garcia Merino A, Gimeno Clemente N, Llopis Gonzalez A. Diet and Prevalence of Atopic Eczema in 6 to 7-year-old schoolchildren in Spain: ISAAC Phase III. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:469-475.
- (24) Morales-Suarez-Varela M, Garcia-Marcos L, Kogan MD, Costa Ferreira J, Martínez Gimeno,A; Aguinaga Ontoso,I; Gonzalez Diaz,C; Arnedo Pena,A; Dominguez Aurrecoechea B, Busquets-Monge R, Blanco-Quiros A, Batlles-Garrido J, Miner Canflanca I, Lopez-Silvarrey Varela A, Martinez Gimeno A, Aguinaga Ontoso I, Llopis Gonzalez A, Jimenez Lopez MC. Prevalencia de dermatitis atópica y factores nutricionales en niños de 6-7 años. *2007*; 39:355-360.
- (25) Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, Varela AL, Garcia-Hernandez G, Guillen Grima F, Gonzalez-Diaz C, Carvajal-Uruena I, Arnedo-Pena A, Busquets-Monge RM, Morales Suarez-Varela M, Blanco-Quiros A. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax* 2007; 62:503-508.
- (26) The Global Asthma Report 2014. Auckland,New Zeland: Global Asthma Network 2014.
- (27) Pearce N. Genetics, environment and asthma. Personal Communication 2009. Centre for Public Health Research Massey University,Wellington,New Zealand.
- (28) Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol* 2010; 30:508-519.
- (29) Dimova S, Hoet PH, Dinsdale D, Nemery B. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Nt J Biochem Cell Biol* 2005; 37:1727-1737.

- (30) Blanco RA, Ziegler TR, Carlson BA, Cheng PY, Park Y, Cotsonis GA, Accardi CJ, Jones DP. Diurnal variation in glutathione and cysteine redox states in human plasma. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1016-1023.
- (31) Beasley R, Clayton T, Crane J, Von Mutius E, Lai CK, Montefort S, Stewart A. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372:1039-1048.
- (32) Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius Ev, Stewart AW. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:171-178.
- (33) Dick S, Friend A, Dynes K, AlKandari F, Doust E, Cowie H, Ayres JG, Turner SW. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ Open* 2014; 4: e006554.
- (34) Heintze K, Petersen KU. The case of drug causation of childhood asthma: antibiotics and paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69:1097-1209.
- (35) Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, Fitzgerald JM, Marra CA. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2006; 129:610-618.
- (36) Foliaki S, Pearce N, Bjorksten B, Mallol J, Montefort S, Von,Mutius E. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:982-989.
- (37) Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1239-1243.
- (38) Pacheco-Gonzalez RM, Mallol J, Sole D, Brand PL, Perez-Fernandez V, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016. 26:15077.
- (39) Arnedo-Pena A, Garcia-Marcos L, Carvajal Uruena I, Busquets Monge R, Morales Suarez-Varela M, Miner Canflanca I, Batlles Garrido J, Blanco Quiros A, Lopez-Silvarrey Varela A, Garcia Hernandez G, Aguinaga Ontoso I, Gonzalez Diaz C. Air pollution and recent

- symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in schoolchildren aged between 6 and 7 years. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:224-229.
- (40) Brunekreef B, Von Mutius E, Wong GK, Odhiambo JA, Clayton TO. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three Study. *Int J Epidemiol* 2012; 41:753-761.
- (41) Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383:1581-1593.
- (42) Anderson HR, Butland BK, van Donkelaar A, Brauer M, Strachan DP, Clayton T, Van Dingenen R, Amann M, Brunekreef B, Cohen A, Dentener F, Lai C, Lamsal LN, Martin RV, One IP. Satellite-based estimates of ambient air pollution and global variations in childhood asthma prevalence. *Environ Health Perspect* 2012; 120:1333-1339.
- (43) Fretzayas A, Kotzia D, Moustaki M. Controversial role of pets in the development of atopy in children. *World J Pediatr* 2013; 9:112-119.
- (44) Garcia-Marcos PW, Pacheco-Gonzalez R, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Exposure to cats and dogs as risk factors for wheezing in preschool children: are their effect modified by removal? *Revista de Salud Ambiental* 2013; 13.
- (45) Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax* 2012; 69:941-949.
- (46) Accordini S, Janson C, Svanes C, Jarvis D. The role of smoking in allergy and asthma: lessons from the ECRHS. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12:185-191.
- (47) *Women and Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta 2001, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- (48) Wong GW, Brunekreef B, Ellwood P, Anderson HR, Asher MI, Crane J, Lai CK. Cooking fuels and prevalence of asthma: a global analysis of phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Lancet Respir Med* 2013; 1:386-394.
- (49) Mitchell EA, Beasley R, Bjorksten B, Crane J, Garcia-Marcos L, Keil U. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:73-84.

- (50) Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, Basterrechea M, Bisgaard H, Chatzi L, Corpeleijn E, Correia S, Craig LC, Devereux G, Dogaru C, Dostal M, Duchon K, Eggesbo M, van der Ent CK, Fantini MP, Forastiere F, Frey U, Gehring U, Gori D, van der Gugten AC, Hanke W, Henderson AJ, Heude B et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1317-1329.
- (51) Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Perez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:674-681.
- (52) Strina A, Barreto ML, Cooper PJ, Rodrigues LC. Risk factors for non-atopic asthma/wheeze in children and adolescents: a systematic review. *Emerg Themes Epidemiol* 2014; 11:5.
- (53) Mitchell EA, Clayton T, Garcia-Marcos L, Pearce N, Foliaki S, Wong G. Birthweight and the risk of atopic diseases: the ISAAC Phase III study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:264-270.
- (54) Lodge CJ, Zaloumis S, Lowe AJ, Gurrin LC, Matheson MC, Axelrad C, Bennett CM, Hill DJ, Hosking CS, Svanes C, Abramson MJ, Allen KJ, Dharmage SC. Early-life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort. *J Pediatr* 2014; 164:289-294.
- (55) Koppelman GH, Jansen DF, Schouten JP, van der Heide S, Bleecker ER, Meyers DA, Postma DS. Sibling effect on atopy in children of patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:170-175.
- (56) Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, Williams HC. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:126-136.
- (57) 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: 330-338.
- (58) Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17:436-443.

- (59) Blanco RA, Ziegler TR, Carlson BA, Cheng PY, Park Y, Cotsonis GA, Accardi CJ, Jones DP. Diurnal variation in glutathione and cysteine redox states in human plasma. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1016-1023.
- (60) Kramer MS. Breastfeeding and allergy: the evidence. *Ann Nutr Metab* 2011; 59:20-26.
- (61) Bjorksten B, Ait-Khaled N, Innes Asher M, Clayton TO, Robertson C. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6-7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011; 39:318-325.
- (62) Gibson PG, Henry RL, Shah S, Powell H, Wang H. Migration to a western country increases asthma symptoms but not eosinophilic airway inflammation. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:209-215.
- (63) Toren A, Toren P, Many A, Mandel M, Mester R, Neumann Y, Kende G, Moses T, Gitel S, Levanon M. Spectrum of clinical manifestations of antiphospholipid antibodies in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; 10:311-315.
- (64) Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:1-120.
- (65) Taussig LM, Wright AL, Morgan WJ, Harrison HR, Ray CG. The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1219-1231.
- (66) Lebowitz MD, Burrows B. Comparison of questionnaires: the BMRC and NHLI respiratory questionnaires and a new self-completion questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:627-635.
- (67) Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, Poisson N, Heeren A, Britton JR, Jones T. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 10:940-945.
- (68) Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7:954-960.
- (69) Wogelius P, Poulsen S, Sorensen HT. Validity of parental-reported questionnaire data on Danish children's use of asthma-drugs: a comparison with a population-based prescription database. *Eur J Epidemiol* 2005; 20:17-22.
- (70) Wolf RL, Berry CA, O'Connor T, Coover L. Validation of the Brief Pediatric Asthma Screen. *Chest* 1999; 116:224S-228S.

- (71) Wolf RL, Berry CA, Quinn K. Development and validation of a brief pediatric screen for asthma and allergies among children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:500-507.
- (72) Berry CA, Quinn K, Wolf R, Mosnaim G, Shalowitz M. Validation of the Spanish and English versions of the asthma portion of the Brief Pediatric Asthma Screen Plus among Hispanics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:53-60.
- (73) Hall CB, Wakefield D, Rowe TM, Carlisle PS, Cloutier MM. Diagnosing pediatric asthma: validating the Easy Breathing Survey. *J Pediatr* 2001; 139:267-272.
- (74) Bonner S, Matte T, Rubin M, Sheares BJ, Fagan JK, Evans D, Mellins RB. Validating an asthma case detection instrument in a Head Start sample. *J Sch Health* 2006; 76:471-478.
- (75) Lim SY, Jo YJ, Chun EM. The correlation between the bronchial hyperresponsiveness to methacholine and asthma like symptoms by GINA questionnaires for the diagnosis of asthma. *BMC Pulm Med* 2014; 14:161.
- (76) Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:10-16.
- (77) Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971; 26:249-285.
- (78) Kiviloog J, Irnell L. The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in Uppsala, Sweden. *Scand J Respir Dis Suppl* 1974; 89:35-40.
- (79) Remes ST, Korppi M, Remes K, Pekkanen J. Prevalence of asthma at school age: a clinical population-based study in eastern Finland. *Acta Paediatr* 1996; 85: 59-63.
- (80) Steen-Johnsen J, Bolle R, Holt J, Benan K, Magnus P. Impact of pollution and place of residence on atopic diseases among schoolchildren in Telemark County, Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:192-199.
- (81) Redline S, Larkin EK, Kercksmar C, Berger M, Siminoff LA. Development and validation of school-based asthma and allergy screening instruments for parents and students. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:516-528.
- (82) Redline S, Gruchalla RS, Wolf RL, Yawn BP, Cartar L, Gan V, Nelson P, Wollan P. Development and validation of school-based asthma and allergy screening questionnaires in a 4-city study. *School Nurse News* 2004; 21:12-14.
- (83) Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, Holst DP, Choi K, Giles GG. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against

- respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996; 25:609-616.
- (84) Mata Fernandez C, Fernandez-Benitez M, Perez Miranda M, Guillen Grima F. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 3:201-210.
- (85) Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Wood-Baker R. Exercise-induced bronchial hyperresponsiveness and parental ISAAC questionnaire responses. *Eur Respir J* 1996; 9:1356-1362.
- (86) Yu DS, Lee DT, Woo J. Issues and challenges of instrument translation. *West J Nurs Res* 2004; 26:307-320.
- (87) Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Bjorksten B, Robertson C. Translation of questions: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13:1174-1182.
- (88) Weiland SK, Kugler J, Von Mutius E, Schmitz N, Fritzsche C, Wahn U, Keil U. The language of pediatric asthma patients. A study of symptom description. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993; 141: 878-882.
- (89) Orden del 15 de diciembre, año 2000, sobre territorios afectados por sequía y otras adversidades climáticas. BOE Ministerio de agricultura, pesca y alimentación.
- (90) Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/intercensal/>
- (91) Weatherbase. <http://www.weatherbase.com>
- (92) Gil-Olcina A. Sequía de 1846-50 e hipótesis de cambio climático por deforestación en el sureste ibérico. *Estudios Geográficos* 2007; 68:91-117.
- (93) López A. El Príncipe inaugura la mayor inversión industrial de la historia de España. *La verdad periódico online* 2012: <http://www.laverdad.es/murcia/rc/20120418/economia/repso-cartagena-201204180904.html>
- (94) GC. Destapan el enterramiento irregular de mil toneladas de residuos en Escombreras. *La verdad periódico online* 2015. <http://www.laverdad.es/murcia/cartagena/201506/05/destapan-enterramiento-irregular-toneladas-20150605112124.html>
- (95) Bécares, F. Murcia, una de las más contaminadas de España. *La opinión periódico online* 2010. <http://www.laopiniondemurcia.es/murcia/2010/12/26/murcia-contaminadas-espana/292188.html>.

- (96) Gil, A. La OMS alerta de contaminación en el aire en Cartagena. La verdad periódico online. <http://www.laverdad.es/murcia/20140507/local/cartagena/contaminacion-alerta-contaminacion-aire-201405071428.html>
- (97) Kromhout D, Menotti A, Ketesloot H, Sanz S. Prevention of Coronary Heart Disease by diet and lifestyle. *Circulation* 2002; 105:893-898.
- (98) Serra-Majem LI, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of Interventions using the mediterranean diet: A systematic review. *Nutrition Reviews* 2006; 64:27-47.
- (99) Comité de Aerobiología.Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Gráficas de concentraciones de pólenes 2015. <http://polenes.com/concentraciones.html>
- (100) Carbonel-Martínez A. Pólenes alergénicos y polinosis en la Región de Murcia: etiología y fisiopatología de la polinosis. *AlergoMurcia.Asociación de Alergología e Inmunología Clínica de la Región de Murcia* 2013; 3:31-377.
- (101) Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8:483-491.
- (102) Garcia-Marcos L, Robertson CF, Ross Anderson 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; 43:1846-1854.
- (103) Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, Bauman A, Young L, Gluyas P, Ruffin D. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J* 1993; 6:1455-1461.
- (104) Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, Von Mutius E, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24:406-412.
- (105) Stewart AW, Asher MI, Clayton TO, Crane J, D'Souza W, Ellwood PE.; Ford RP, Mitchell EA, Pattermore PK, Pearce N. The effect of season-of-response to ISAAC questions about asthma, rhinitis and eczema in children. *Int J Epidemiol* 1997; 26:126-136.
- (106) Anderson HR, Gupta R, Kapetanakis V, Asher MI, Clayton T, Robertson CF, Strachan DP. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol* 2008; 37:573-582.




- (107) Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL, Ploegstra MJ, Bartelds B, Hillege HL, Berger RM. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart* 2014; 100:224-230.
- (108) ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12:315-335.
- (109) Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:758-776.
- (110) Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991; 46:895-901.
- (111) Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, Grize L, Sennhauser FH, Varonier H S, Vuille JC. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:75-82.
- (112) Britton WJ, Woolcock AJ, Peat JK, Sedgwick CJ, Lloyd DM, Leeder SR. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in children: the relationship between asthma and skin reactivity to allergens in two communities. *Int J Epidemiol* 1986; 15:202-209.
- (113) Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J* 2000; 16:817-823.
- (114) Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J, Cunningham C, Le Gros G, Von Mutius E, Pearce N. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008; 32:603-611.
- (115) US Department of Health and Human Services. Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
- (116) Wong GW, Von Mutius E, Douwes J, Pearce N. Environmental determinants associated with the development of asthma in childhood. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:242-251.
- (117) Kennedy SM, Chan-Yeung M, Teschke K, Karlen B. Change in airway responsiveness among apprentices exposed to metalworking fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:87-93.

- (118) Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, Kendall GE, Burton PR. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; 319:815-819.
- (119) Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, Renzoni E. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1617-1622.
- (120) Bjorksten B, Ait-Khaled N, Innes Asher M, Clayton TO, Robertson C. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6-7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergol Immunopathol* 2011; 39:318-325.
- (121) Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29:611-617.
- (122) Weiland SK, Mundt KA, Ruckmann A, Keil U. Self-reported wheezing and allergic rhinitis in children and traffic density on street of residence. *Ann Epidemiol* 1994; 4:243-247.
- (123) Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, Lai CK, Strachan DP, Pearce N. Self-reported truck traffic on the street of residence and symptoms of asthma and allergic disease: a global relationship in ISAAC phase 3. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1791-1798.
- (124) Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1012-1018.
- (125) Lundahl A, Kidwell KM, Nelson TD. Parental underestimates of child weight: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133:689-703.
- (126) Fernandez-Mayoralas M, Martin-Caballero JM, Garcia-Marcos L. Asociación entre dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma en escolares de 13 y 14 años. *An Pediatr* 2004; 60:236-242.
- (127) Sears MR. Trends in the prevalence of asthma. *Chest* 2014; 145:219-225.
- (128) Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, Stokholm J, Baty F, Skytt NL, Aniscenko J, Kebabdzé T, Johnston SL. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341:4978.
- (129) Sun H, Sun Q, Jiang W, Chen Z, Huang L, Wang M, Ji W, Shao X, Yan Y. Prevalence of rhinovirus in wheezing children: a comparison with respiratory syncytial virus wheezing. *Braz J Infect Dis* 2016; 20:179-183.

- (130) Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, Soderlund-Venermo M, Ruuskanen O, Jartti T. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:796-803.
- (131) Zhang H, Lv G, Shang Y, Liu L, Xiang Y, Feng J, Wang Z. Changes of Airway Reactivity after *Mycoplasma Pneumoniae* Infection in Children: A Study for Early Precautions against Pediatric Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2015; 14:476-482.
- (132) Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur Respir J* 2013; 41:671-676.
- (133) Abe K, Shapiro-Mendoza CK, Hall LR, Satten GA. Late preterm birth and risk of developing asthma. *J Pediatr* 2010; 157:74-78.
- (134) Haataja P, Korhonen P, Ojala R, Hirvonen M, Paasilta M, Gissler M, Luukkaala T, Tammela O. Asthma and atopic dermatitis in children born moderately and late preterm. *Eur J Pediatr* 2016; 175:799-808.
- (135) Cabieses B, Uphoff E, Pinart M, Anto JM, Wright J. A systematic review on the development of asthma and allergic diseases in relation to international immigration: the leading role of the environment confirmed. *PLoS One* 2014; 9:e105347.
- (136) Petherick ES, Pearce N, Sunyer J, Wright J. Ethnic and socio-economic differences in the prevalence of wheeze, severe wheeze, asthma, eczema and medication usage at 4 years of age: Findings from the Born in Bradford birth cohort. *Respir Med* 2016; 119:122-129.

## ANEXOS

### ANEXO I



Global  
Asthma  
Network

### Global Asthma Network – Expression of Interest form

**Note: Please complete and fax or email the following form only if you have not already done so.**

My centre is interested in the Global Asthma Network	Yes	No	Don't know	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Centre name: (not an institution)	
Country:	
Lead Investigator Name: (one per centre)	
Designation: (Professor, Dr (PhD), Dr (Medical), Medical Professional, Researcher, Other eg Mr) Please list all that are relevant to your position.	
Institution: (University/Hospital etc)	
Phone:	
Fax:	
Email:	
Postal Address: (Street address for courier deliveries)	
Comments:	

Date: \_\_\_\_\_

Name of person completing this form. \_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_

Thank you very much, your reply will be acknowledged.  
 Philippa Ellwood, for the Global Asthma Network  
[info@globalasthmanetwork.org](mailto:info@globalasthmanetwork.org) or by fax" 64 9 3737602





U.D. Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad y Política Social

Cartagena, Abril 2015

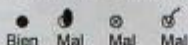
**INSTRUCCIONES PARA RELLENAR EL CUESTIONARIO**

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

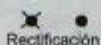
1. Sexo (niño=1, niña=2) ..... ① ②

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

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



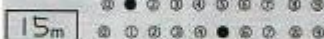
Si se equivocan, tachen la marca errónea con una cruz y marquen la respuesta correcta, como se indica a continuación. No usar corrector (Tippex).



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

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

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



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

Estimados padres:

Mi nombre es Luis García-Marcos, soy Profesor de la Universidad de Murcia e investigador principal de un Estudio Internacional en Salud Infantil.

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

El niño/a ha llevado a casa del colegio un sobre con tres cuestionarios junto a esta carta, para colaborar en el estudio, lo único que deberán hacer es rellenar los cuestionarios y permitir que el equipo talle y pese a su hijo/a en el colegio el día que pasen por la clase a recoger los cuestionarios rellenos. Se entiende que si no entregan los cuestionarios rellenos el día establecido, no desean participar y por lo tanto su hijo no será incluido en el estudio. Deberán rellenar un cuestionario blanco acerca de la salud del niño/a, y dos azules, acerca de la salud de los padres. Si el niño vive con ambos padres (o tutores), estaríamos muy agradecidos si cada uno de ustedes pudiera completar un cuestionario de color azul. Si el niño vive sólo con uno de los padres (o tutores), se completará solamente una copia del cuestionario azul. Responder cada cuestionario les llevará aproximadamente de 10-15 minutos, pero no tienen ninguna obligación de hacerlo. Las respuestas de estos cuestionarios serán tratadas confidencialmente: sólo se introducirán códigos numéricos en la base de datos del ordenador. Los datos serán protegidos con las garantías de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Encontrarán preguntas que a ustedes le resultarán evidentes o chocantes en nuestro ámbito, pero recuerden que este cuestionario, con el mismo formato, se utilizará en 260 centros de 120 países en los cinco continentes y con costumbres muy diversas.

Antes de comenzar a contestar las preguntas, lean atentamente las instrucciones para rellenar el cuestionario que figuran en el margen izquierdo de esta carta. Si no entienden alguna pregunta o desean comentar algo, pueden ponerse en contacto con nosotros llamando al teléfono 86888129 o a través del correo electrónico (Antonela Martínez: [alenamt@um.es](mailto:alenamt@um.es)). En el plazo de una semana los cuestionarios serán recogidos en el colegio.

Agradeciéndoles de antemano su colaboración, reciban un cordial saludo.

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



5.9 How many parents/guardians participated in this survey? \_\_\_\_\_

**6. TRANSLATION OF QUESTIONNAIRES**

6.1 Did you use the English language questionnaire for this age group? Yes   
No

6.2 Did you use any translations of the English language questionnaire for this age group? Yes   
No

*If you answered 'NO' please go to question 7*

6.3 How many languages were used in your centre for this age group? Number:

6.4 Please name the languages that you used for this age group

6.5 Did you develop the translation/s in your centre? Yes   
No

6.5A. If you answered No to question 6.5, where did you obtain these?

Centre Name: \_\_\_\_\_

Collaborators Name \_\_\_\_\_

***Now, please go to question 7***

6.6 If you answered yes to question 6.5, was the translator familiar with asthma and allergy terminology? Yes   
No



6.7 Were the local community approached to help with difficult words and concepts? Yes   
No

6.8 Were other centres in the country or region involved in preparation of the translated questionnaires? Yes   
No

6.9 If you answered Yes to question 6.8, please list the other centres

--

6.10 Were the translated questionnaires translated back to English by an independent translator? Yes   
No   
If yes, please give name: \_\_\_\_\_

6.11 Were the translated questionnaires pilot tested? Yes   
No

6.12 Has a copy of the translation been sent to the Data Centre? Yes   
(If a copy has not yet been sent, we would appreciate receiving a copy). No

6.13 Could you please give the proportion of questionnaires that were used in each language

%	Language

ANEXO IV



U.D. Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad y Política Social

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

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

COLEGIO: \_\_\_\_\_ CIUDAD: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL NIÑO/A: \_\_\_\_\_

A.1. Fecha de hoy	DÍA	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"/> 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	2015 2016 2017

A.2. Fecha de nacimiento del niño/a	DÍA	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"/> 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	1999 2000 2001 2002

A.3. Sexo (niño=1, niña=2)  1  2

A.4. Edad del niño/a (en años)  0  1  2

A.5. Peso del niño/a: SE MEDIRÁ EN EL COLEGIO, USTED NO DEBE RELLENAR NADA EN ESTA PREGUNTA  kg  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9

A.6. Talla del niño/a: SE MEDIRÁ EN EL COLEGIO, USTED NO DEBE RELLENAR NADA EN ESTA PREGUNTA  cm  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9

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

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

1. ¿Alguna vez ha tenido este niño/a silbidos o pitos en el pecho en el pasado? (si=S, no=N)  S  N  
SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 7

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

3. ¿Ha tenido este niño/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? (si=S, no=N)  S  N  
SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 7

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

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

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

7. ¿Ha tenido este niño/a alguna vez asma? (si=S, no=N) .....  S  N

SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 16

8. ¿Ha sido confirmada el asma de este niño/a por un médico? (si=S, no=N) .....  S  N

9. ¿Tiene este niño/a un plan escrito en el que se le explique como cuidar su asma? (si=S, no=N) .....  S  N

10. ¿Ha usado este niño/a alguna medicación inhalada para ayudarlo con sus problemas respiratorios en algún momento en los últimos 12 meses? (cuando no ha estado resfriado) (si=S, no=N) .....  S  N

SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 11

10.1. Por favor, escriba que medicinas inhaladas (inhaladores en polvo o spray) ha tomado este niño/a y con qué frecuencia en los últimos 12 meses (sólo cuando lo necesitaba=1, en periodos cortos de tiempo=2, cada día=3)

10.1.1. Salbutamol/Terbutalina (Ventolin, Buto-air, Salbuair, Terbasmin, ...) .....  1  2  3

10.1.2. Salmeterol/Formoterol (Serevent, Beglan, Inaspir, Foradil, Oxis, ...) .....  1  2  3

10.1.3. Budesonida/Fluticasona/Beclometasona (Pulmicort, Flixotide, Flusonal, Bedo-xama, Becotide, ...) .....  1  2  3

10.1.4. Combinaciones de 2 anteriores (Anasma, Inaladuo, Plusvent, Sereido, Brisair, Formodual, Rizast, Symbicort, ...) .....  1  2  3

11. ¿Ha usado este niño/a alguna medicación por vía oral como pastillas, cápsulas, jarabes o gotas que haya tenido que tragar para ayudarlo con sus problemas respiratorios en algún momento en los últimos 12 meses? (cuando no ha estado resfriado) (si=S, no=N) .....  S  N

SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 12

11.1. Por favor, escriba que pastillas, cápsulas, gotas, jarabes... ha tomado este niño/a (tragando por vía oral) y con qué frecuencia en los últimos 12 meses (sólo cuando lo necesitaba=1, en periodos cortos de tiempo=2, cada día=3)

11.1.1. Montelukast (Singulair, Monkasta, Pluralis, ...) .....  1  2  3

11.1.2. Salbutamol/Terbutalina (Ventolin, Terbasmin, ...) .....  1  2  3

11.1.3. Teofilina (Tolomci, Pulmero, TheoDur, Theolair, Eufilina, Elixiflin, Vent-Rolard, ...) .....  1  2  3

11.1.4. Cortisona (Prednisona, Edison, Dacortin, Zamene, Dezacor, Urbason oral, ...) .....  1  2  3

12. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces ha llevado a este niño/a urgentemente al médico por sus problemas respiratorios? (ninguna=0, de 1-3 veces=1, de 4-12 veces=2, más de 12 veces=3) .....  0  1  2  3

13. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces ha llevado a este niño/a apresuradamente a un servicio de Urgencias, sin que haya quedado ingresado en el hospital, por sus problemas respiratorios? (ninguna=0, de 1-3 veces=1, de 4-12 veces=2, más de 12 veces=3) .....  0  1  2  3

14. En los últimos 12 meses, ¿cuántas veces ha sido ingresado este niño/a en el hospital por sus problemas respiratorios? (ninguna=0, 1 vez=1, 2 veces=2, más de 2 veces=3) .....  0  1  2  3

15. En los últimos 12 meses, ¿cuántos días de colegio ha perdido este niño/a (enteros o solo en parte) por sus problemas respiratorios? (ninguno=0, de 1-3 días=1, de 4-12 días=2, más de 12 días=3) .....  0  1  2  3

16. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido este niño/a silbidos o pitos en el pecho mientras hacía ejercicio o después de hacerlo? (si=S, no=N) .....  S  N

17. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido este niño/a los seca por la noche, sin estar resfriado o con una infección respiratoria? (si=S, no=N) .....  S  N

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

18. ¿Ha tenido este niño/a alguna vez estornudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe? (si=S, no=N) .....  S  N

SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 24

19. SI HA RESPONDIDO "SI" ¿cuántos años tenía este niño/a cuando comenzaron éstos problemas de nariz? (menos de 1 año=1, de 1-2 años=2, de 3-4 años=3, de 5-6 años=4, más de 6 años=5) .....  1  2  3  4  5

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

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

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

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

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

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

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

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

40. ¿Este niño/a fué alimentado con lactancia materna alguna vez? (si=S, no=N) .....  S  N

SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 41

40.1. ¿Cuánto tiempo fue alimentado con lactancia materna? (menos de 6 meses=1, entre 6 y 12 meses=2, más de 12 meses=3) .....  1  2  3

40.2. ¿Cuánto tiempo ha sido alimentado con lactancia materna sin añadir otros alimentos (papillas, triturados o líquidos)? (menos de 2 meses=1, de 2 a 4 meses=2, de 5 a 6 meses=3, más de 6 meses=4) .....  1  2  3  4

41. En los primeros 12 meses, ¿qué tipo de leche tomó este niño/a durante más tiempo? (leche materna=1, lactancia artificial (fórmula)=2, leche entera pasteurizada de supermercado=3, leche baja en grasa o desnatada pasteurizada de supermercado=4, leche LHT de supermercado=5, leche fresca de granja, hervida=6, leche fresca de granja, sin hervir=7, leche de soja, leche de cabra=8, ninguna de las anteriores=9, no sabe=0) .....

41.1. Entre el primer y el sexto mes? Por favor, marque una sólo opción .....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9

41.2. Entre los 7 y los 12 meses? Por favor, marque una sólo opción .....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9

42. En los primeros 12 meses de vida de este niño/a, ¿le dio habitualmente paracetamol (ejm. Apiretal, Gelocabil, Febrectal, Efferalgan, Termalgin, etc..) para la fiebre? (si=S, no=N) .....  S  N

43. En los primeros 12 meses de vida de este niño/a, ¿cuántas infecciones respiratorias ha tenido? (ninguna=0, 1=1, de 2 a 5=2, 6 o más=3) .....  0  1  2  3

44. En los primeros 12 meses de vida de este niño/a, ¿le dio algún antibiótico? (si=S, no=N) .....  S  N

SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 45

44.1. ¿Cuántas tandas de antibióticos tomó? (una=1, entre 2 y 5=2, 6 o más=3) .....  1  2  3

44.2. ¿Tomó alguna vez antibióticos para tratar infecciones respiratorias? (si=S, no=N) .....  S  N

45. ¿Se tumbaba este niño/a, cuando era bebé, sobre una piel de oveja natural? (si=S, no=N) .....  S  N

46. ¿Tuvo un gato dentro de casa durante el primer año de vida de este niño/a? (si=S, no=N) .....  S  N

47. ¿Tuvo un perro dentro de casa durante el primer año de vida de este niño/a? (si=S, no=N) .....  S  N

48. En el primer año de vida de este niño/a, ¿ha tenido el/ella contacto regular (al menos una vez por semana) con animales de granja (p. ej. vacas, ganado, cerdos, cabras, ovejas o aves de corral)? (si=S, no=N) .....  S  N

49. ¿Ha tenido este niño/a silbidos o pitos en el pecho durante su primer año de vida? (si=S, no=N) .....  S  N

50. ¿Ha sido tratado este niño/a con alguna medicación oral (gotas, jarabes, ...) y/o inhalada para ayudarle con sus problemas respiratorios durante su primer año de vida? (si=S, no=N) .....  S  N

SI HA RESPONDIDO "NO", POR FAVOR SALTE A LA PREGUNTA 51

50.1. Si ha respondido "SI" a la pregunta anterior, escriba que **medicinas orales y/o inhaladas** (inhaladores en spray) ha tomado este niño/a y con qué frecuencia **en su primer año de vida** (sólo cuando lo necesitaba=1, en periodos cortos de tiempo=2, cada día=3) .....

50.1.1. Salbutamol, Terbutalina, (INHALADOS) (Ventolin, Buto-air, Salbuair, Terbasmin, ...) .....  1  2  3

50.1.2. Salbutamol, Terbutalina, (ORALES) (Ventolin, Terbasmin, ...) .....  1  2  3

50.1.3. Budesonida/Fluticasona/Beclometasona (Pulmicort, Flixotide, Beclo-asma, Becotide, ...) .....  1  2  3

50.1.4. Cortisona (Prednisona, Estilisona, Dacortin, Zamene, Dezacor, Urbason oral, ...) .....  1  2  3

50.1.5. Teofilina (Telamol, Pulmeno, TheoDur, Theolair, Eufilina, Elixifin, Vent-Retard, ...) .....  1  2  3

50.1.6. Montelukast (Singulair, Monkasta, Puralis, ...) .....  1  2  3

50.1.7. Antibióticos .....  1  2  3

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

51. ¿Ha ido este niño/a a una guardería desde el nacimiento hasta los 3 años? (si=S, no=N) ( ) ( )

51.1. Si ha respondido "SÍ" ¿A qué edad comenzó este niño/a a ir a la guardería? (en meses, por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )  
 m ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

52. ¿Ha ido este niño/a a una escuela infantil entre los 3 y los 6 años? (si=S, no=N) ( ) ( )

52.1. Si ha respondido "SÍ" ¿A qué edad comenzó este niño/a a ir a la escuela infantil? (en meses, por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )  
 m ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

53. ¿Cuántas veces por semana hace este niño/a un ejercicio físico lo suficientemente vigoroso como para que su respiración se acelere o jadee? (nunca u ocasionalmente=1, una o dos veces por semana=2, tres o más veces por semana=3) ( ) ( ) ( )

54. Durante una semana normal de 7 días, ¿cuántas horas al día (24 horas) dedica este niño/a a ver televisión? (Incluidos películas en DVD, videos) (Menos de 1 hora=1, una hora o más, pero menos de tres horas=2, tres horas o más, pero menos de cinco horas=3, cinco horas o más=4) ( ) ( ) ( ) ( )

55. Durante una semana normal de 7 días ¿cuántas horas al día (24 horas) dedica este niño/a al ordenador (incluida play station, smartphones, tablet) o internet (chat, facebook, juegos, twitter, YouTube)? (menos de 1 hora=1, una hora o más, pero menos de tres horas=2, tres horas o más, pero menos de cinco horas=3, cinco horas o más=4) ( ) ( ) ( ) ( )

56. ¿Alguna vez ha sido este niño/a diagnosticado/a de neumonía o bronconeumonía? (si=S, no=N) ( ) ( )

57. ¿Es este niño/a gemelo/a o mellizo/a? (si=S, no=N) ( ) ( )

58. Número de hermanos/as mayores que tiene este niño/a: (por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no tiene hermanos mayores marque "00") ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )  
 h ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

59. Número de hermanos/as menores que tiene este niño/a: (por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no tiene hermanos menores marque "00") ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )  
 h ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

60. ¿Nació este niño/a en España? (si=S, no=N) ( ) ( )

60.1. Si ha respondido "NO" ¿En qué país nació esta niño/a? \_\_\_\_\_

61. ¿Cuántos años ha vivido esta/a niño/a en España? (por favor, marque los círculos correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si ha vivido menos de 1 año, marque "00") ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )  
 a ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

62. ¿Qué clase de suelo cubre o cubría la habitación de este niño/a y en qué momento de su vida? Responda todas las preguntas y marque tantas opciones como sea necesario, (nunca=0, en este momento=1, durante el primer año de vida del niño=2, en algún otro momento=3)

62.1. Moqueta ( ) ( ) ( ) ( )

62.2. Suelo liso (de vinilo/linóleo, enlosado, madera, tarima, hormigón, etc) sin alfombra ( ) ( ) ( ) ( )

62.3. Suelo liso (de vinilo/linóleo, enlosado, madera, tarima, hormigón, etc) con alfombra ( ) ( ) ( ) ( )

62.4. Suelo sin cubrir (de tierra) ( ) ( ) ( ) ( )

63. ¿Ha hecho cambios en casa a causa de la alergia o el asma de este niño/a para prevenir esos síntomas (o problemas respiratorios)? (si=1, no=2, no es aplicable=3) ( ) ( ) ( )

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

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

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

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

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

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

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

