

TESIS DOCTORAL

**EPIDEMIOLOGÍA DE LAS BRONQUITIS SIBILANTES Y EL ASMA
EN LOS PRIMEROS 6 AÑOS: RESULTADOS DE LA COHORTE DE
NACIMIENTO DE ALZIRA (VALENCIA).**

JULIA ALFONSO DIEGO

MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA Y SUS ÁREAS
ESPECÍFICAS

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE VALENCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA

Valencia, Marzo de 2018.



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

ELABORADA EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE LA RIBERA EN ALZIRA, VALENCIA.

ADSCRITA EN EL PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE
OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA. UNIVERSIDAD DE
VALENCIA.

**EPIDEMIOLOGÍA DE LAS BRONQUITIS SIBILANTES Y EL ASMA
EN LOS PRIMEROS 6 AÑOS: RESULTADOS DE LA COHORTE DE
NACIMIENTO DE ALZIRA (VALENCIA).**

PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN
MEDICINA POR

JULIA ALFONSO DIEGO

MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA Y SUS ÁREAS
ESPECÍFICAS

DIRECTORES

Dr SANTIAGO PÉREZ TARAZONA

Dr RICARDO BOU MONTERDE

Dr FRANCISCO JAVIER ESTAÑ CAPELL

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis Doctoral no se hubiera podido llevar a cabo si no hubiese tenido la fortuna de trabajar con mi compañero Santiago Pérez. Él ha sido el creador y el motor del proyecto de investigación RESPIR, del que he tenido la oportunidad de formar parte. Sin su capacidad intelectual, conocimientos científicos y paciencia en sus numerosas y pertinentes correcciones, no hubiera podido concluir esta Tesis Doctoral.

También han sido imprescindibles para la realización de este proyecto los sabios consejos aportados por Ricardo Bou. Sus conocimientos estadísticos, su dilatada experiencia investigadora y su generosidad han sido fundamentales para poder elaborar este trabajo. Su amistad y afecto han sido, y siempre serán para mí, un motivo de orgullo.

Sólo yo soy responsable de las deficiencias de este trabajo; si esta Tesis supone alguna aportación es, sin duda, gracias a la dedicación de estas dos personas. A ambas quiero expresarles mi más sincera gratitud.

Esta investigación constituye el resultado del esfuerzo y trabajo en equipo. Debo agradecerse a Laura Chofre, Silvia Escolano, Amparo Mora, Irene Ruiz, Lorena Camarasa, Neus Amat y, en especial, a Ana Amat.

Siempre será para mí motivo de inspiración y admiración la nobleza y calidad humana de Susana Ferrando a quien considero referencia y ejemplo a seguir en muchos ámbitos de la vida. Le agradezco haber despertado en mí el interés por la investigación.

Les agradezco a Javier Estan y a Ana Cruz su colaboración y permanente disposición.

Debo expresar mi gratitud, de manera especial, a mi familia, sobre todo a mis padres y a Quique, por su incondicional ayuda en la difícil tarea de conciliar la vida familiar, laboral e investigadora.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| Agradecimientos | 3 |
| Listado de abreviaturas | 8 |
| Listado de tablas y figuras..... | 10 |
| Resumen..... | 12 |
| 1.Introducción..... | 16 |
| 1.1. Definición de asma | 16 |
| 1.2. Epidemiología | 17 |
| 1.2.1. Estudios epidemiológicos sobre asma llevados a cabo en España..... | 20 |
| 1.2.2.Fenotipos de bronquitis sibilantes | 21 |
| 1.2.2.1. Fenotipos epidemiológicos | 21 |
| 1.2.2.1. Fenotipos clínicos..... | 26 |
| 1.2.3.Pronóstico de las bronquitis sibilantes: el índice predictivo de asma..... | 27 |
| 1.3. Patogenía del asma..... | 30 |
| 1.4. Factores de riesgo para el desarrollo del asma en el escolar..... | 31 |
| 1.4.1.Exposición al tabaco | 34 |
| 1.4.2.Sexo | 35 |
| 1.4.3.Edad gestacional y peso al nacimiento..... | 35 |
| 1.4.4.Edad de la madre | 37 |
| 1.4.5.Lactancia materna | 37 |
| 1.4.6.Hermanos mayores y asistencia a guardería..... | 38 |
| 1.4.7.Infecciones respiratorias víricas..... | 38 |
| 1.4.8.Estación de nacimiento..... | 40 |
| 1.4.9.Nivel socio-económico..... | 41 |
| 1.4.10.Dermatitis atópica en el niño..... | 41 |
| 1.4.11.Antecedentes de asma y/o atopía..... | 42 |
| 1.4.12.Mascotas | 44 |
| 1.4.13.Fármacos..... | 45 |
| 1.4.13.1. Antibióticos | 45 |
| 1.4.13.2. Paracetamol | 46 |
| 1.4.14.Función respiratoria | 47 |

| | |
|---|----|
| 1.5. Proyecto RESPIR | 49 |
| 2.Objetivos | 51 |
| 3.Pacientes y métodos | 52 |
| 3.1. Diseño del estudio | 52 |
| 3.2. Población | 52 |
| 3.2.1. Características geográficas, socio-demográficas y climatológicas de la localidad de Alzira..... | 52 |
| 3.2.2. Criterios de exclusión..... | 53 |
| 3.2.3. Definición de bronquitis sibilante | 53 |
| 3.2.4. Grupos de pacientes..... | 53 |
| 3.2.5. Definición de caso | 54 |
| 3.3. Métodos | 54 |
| 3.3.1. Fase I del Proyecto RESPIR: Análisis del primer año. Etapas: | 54 |
| 3.3.1.1. Información sobre el proyecto a los padres. Cuestionario basal. Consentimiento informado..... | 54 |
| 3.3.1.2. Análisis de los 6 primeros meses de vida..... | 55 |
| 3.3.1.3. Análisis del primer año de vida..... | 55 |
| 3.3.2. Fase II: Análisis de los 3 primeros años de vida..... | 55 |
| 3.3.3. Fase III: Análisis de los 6 primeros años de vida..... | 56 |
| 3.4. Análisis estadístico | 57 |
| 3.4.1. Variables a estudio | 57 |
| 3.4.1.1. Cuestionario basal..... | 57 |
| 3.4.1.2. Variables registradas a los 6 meses de edad..... | 58 |
| 3.4.1.3. Variables registradas al año de edad | 58 |
| 3.4.1.4. Variables registradas a los 3 años de edad..... | 58 |
| 3.4.1.5. Variables registradas a los 6 años de edad..... | 58 |
| 3.4.2. Análisis de los datos | 59 |
| 4.Resultados | 61 |
| 4.1. Descripción de la población estudiada | 61 |
| 4.1.1. Proceso de inclusión..... | 61 |
| 4.1.2. Características basales..... | 61 |

| | |
|--|----|
| 4.1.3. Exposición a factores ambientales durante el seguimiento, sensibilización a alérgenos y dermatitis atópica | 64 |
| 4.1.4. Respuesta a los cuestionarios | 65 |
| 4.2. Prevalencia del asma e incidencia de bronquitis sibilantes | 66 |
| 4.2.1. Prevalencia de asma a los 6 años | 66 |
| 4.2.2. Incidencia anual de bronquitis sibilantes y bronquitis sibilantes recurrentes durante los 6 años | 67 |
| 4.2.3. Incidencia acumulada de bronquitis sibilantes durante los 6 años | 67 |
| 4.3. Distribución por fenotipos de sibilancias..... | 68 |
| 4.4. Repercusiones de las bronquitis sibilantes y del asma durante el periodo de estudio | 69 |
| 4.4.1. Repercusiones en el total de la cohorte..... | 69 |
| 4.4.2. Repercusiones en el conjunto de niños con bronquitis sibilantes recurrentes y con diagnóstico de asma | 70 |
| 4.5. Factores de riesgo de asma a los 6 años | 72 |
| 4.5.1. Análisis bivalente | 72 |
| 4.5.2. Análisis multivariante | 76 |
| 5. Discusión..... | 79 |
| 5.1. Prevalencia de asma | 79 |
| 5.1.1. Comparación con otros estudios de cohortes de nacimiento..... | 79 |
| 5.1.2. Comparación con estudios transversales nacionales | 81 |
| 5.2. Incidencia anual de bronquitis sibilancias..... | 85 |
| 5.3. Incidencia acumulada de bronquitis sibilantes recurrentes..... | 86 |
| 5.4. Distribución por fenotipos de sibilancias según la clasificación de Tucson . | 87 |
| 5.5. Necesidad de asistencia sanitaria en relación con las bronquitis | 88 |
| 5.5.1. Repercusiones en el total de la cohorte..... | 88 |
| 5.5.2. Repercusiones en el conjunto de niños con bronquitis sibilantes recurrentes y con diagnóstico de asma | 89 |
| 5.6. Factores de riesgo de asma a los 6 años de vida..... | 90 |
| 5.6.1. Tabaquismo materno en el embarazo | 91 |
| 5.6.2. Sensibilización a neuroalérgenos | 92 |

| | |
|--|-----|
| 5.6.3. Mascotas | 92 |
| 5.6.4. Lactancia materna | 92 |
| 5.6.5. Asistencia a guardería antes de los 18 meses | 93 |
| 5.6.6. Hermanos mayores | 93 |
| 5.6.7. Antecedente de asma en la madre y/o el padre | 94 |
| 5.6.8. Dermatitis atópica | 95 |
| 5.6.9. Prematuridad | 95 |
| 5.6.10. Frecuencia, edad de inicio y gravedad de las bronquitis sibilantes | 96 |
| 5.7. Índice Pronóstico de Asma | 98 |
| 6. Conclusiones | 99 |
| 7. Bibliografía | 101 |
| 8. Anexos | 115 |
| Anexo 1. Información del estudio y consentimiento informado | 115 |
| Anexo 2. Cuestionario basal en la maternidad | 118 |
| Anexo 3. Formulario de recogida de datos a los 6 meses | 120 |
| Anexo 4. Cuestionario a los 6 meses a los padres | 122 |
| Anexo 5. Formulario de recogida de datos al año | 124 |
| Anexo 6. Cuestionario del año a los padres | 126 |
| Anexo 7. Formulario de recogida de datos a los 3 años | 128 |
| Anexo 8. Cuestionario de los 3 años a los padres | 132 |
| Anexo 9. Formulario de recogida de datos de los 6 años | 134 |
| Anexo 10. Cuestionario de los 6 años a los padres | 137 |
| Anexo 11. Información del estudio alergológico | 139 |

LISTADO DE ABREVIATURAS

Por orden de aparición en el texto:

| | |
|----------------------|---|
| GEMA..... | <i>Guía Española para el Manejo del Asma</i> |
| HRB..... | <i>Hiperrespuesta bronquial</i> |
| BS..... | <i>Bronquitis sibilantes</i> |
| ISAAC..... | <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> |
| AMICS..... | <i>Asthma Multicenter Infants Cohort Study</i> |
| ALSPAC..... | <i>Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood</i> |
| MAS..... | <i>German Multicentre Allergy Study</i> |
| TCRS..... | <i>Tucson Children´s Respiratory Study</i> |
| IgE..... | <i>Inmunoglobulina E</i> |
| Vmax FRC..... | <i>Flujo máximo a capacidad residual funcional</i> |
| VRS..... | <i>Virus Respiratorio Sincitial</i> |
| ERS..... | <i>European Respiratory Society</i> |
| BS..... | <i>Bronquitis Sibilantes</i> |
| IPA..... | <i>Índice predictivo de asma</i> |
| h..... | <i>helper</i> |
| IF..... | <i>Interferón</i> |
| FR..... | <i>Factor de riesgo</i> |
| OR..... | <i>Odds ratio</i> |
| IC..... | <i>Intervalo de confianza</i> |
| HR..... | <i>Razón de tasas</i> |
| I ² | <i>Índice de heterogeneidad</i> |
| PT..... | <i>Prematuros</i> |
| RN..... | <i>Recién Nacido</i> |
| EG..... | <i>Edad gestacional</i> |
| DE..... | <i>Desviación estándar</i> |
| RR..... | <i>Razón de riesgo o riesgo relativo</i> |
| VRI..... | <i>Vías respiratorias inferiores</i> |

RV.....*Rinovirus*
DA.....*Dermatitis atópica*
AB.....*Antibiótico*
RESPIR.....*Registro y Análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el Asma en una Población Infantil de La Ribera.*
SIAS.....*Sistema Integrado de Ayuda Asistencial*
GCI.....*Glucocorticoide inhalado*
GCS.....*Glucocorticoide sistémico*
ALT.....*Antileucotrieno*
UCIP.....*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos*

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1 Principales estudios de cohortes de nacimiento en la población general a los 6 años..... | 22 |
| Tabla 2 Índice predictivo de asma..... | 29 |
| Tabla 3 Factores de riesgo que componen el índice predictivo de Caudri et al..... | 29 |
| Tabla 4 Características basales de los participantes en la cohorte..... | 64 |
| Tabla 5 Exposición a factores ambientales y dermatitis atópica durante el seguimiento..... | 65 |
| Tabla 6 Resultados de los test cutáneos realizados a los 6 años en los diferentes fenotipos de sibilancias..... | 69 |
| Tabla 7 Factores asociados a aparición de asma los 6 años. Análisis bivariante..... | 74 |
| Tabla 8 Factores asociados con asma a los 6 años. Análisis multivariante..... | 77 |
| Tabla 9 Factores asociados a aparición de asma a los 6 años. Análisis multivariante..... | 77 |
| Tabla 10 Factores asociados a aparición de asma a los 6 años. Análisis multivariante..... | 77 |
| Tabla 11 Índice pronóstico de asma a los 6 años..... | 78 |
| Tabla 12 Prevalencia de asma a los 6 años en las diferentes estudios de cohortes de nacimiento. Diferencias respecto al estudio RESPIR..... | 82 |
| Figura 1 Hipotético pico anual de prevalencia de sibilancias en los diferentes fenotipos..... | 25 |
| Figura 2 Predicción del riesgo de asma según la puntuación obtenida..... | 30 |
| Figura 3 Progresión de la marcha atópica..... | 42 |
| Figura 4 Función pulmonar al año y a los 6 años en cada fenotipo de sibilancias..... | 48 |
| Figura 5 Proceso de inclusión de los pacientes..... | 61 |

| | |
|---|----|
| Figura 6 Nivel socio-económico en inmigrantes y no inmigrantes..... | 63 |
| Figura 7 Tabaquismo según nivel socio-económico..... | 63 |
| Figura 8 Antecedentes familiares de asma y atopia..... | 63 |
| Figura 9 Consumo de antibióticos en el primer año de vida..... | 66 |
| Figura 10 Consumo de antibióticos a los 2 años de vida..... | 66 |
| Figura 11 Grado de colaboración según respuesta a los cuestionarios..... | 66 |
| Figura 12 Incidencia anual de bronquitis sibilantes por edad..... | 67 |
| Figura 13 Incidencia acumulada de bronquitis sibilantes recurrentes y bronquitis sibilantes al 1, 3 y 6 años..... | 68 |
| Figura 14 Distribución de fenotipos según la clasificación de Tucson..... | 69 |
| Figura 15 Repercusión de las bronquitis sibilantes en los primeros 3 años..... | 70 |
| Figura 16 Repercusión de las bronquitis sibilantes entre los 3 y 6 años..... | 70 |
| Figura 17 Repercusión de las bronquitis sibilantes recurrentes entre 3 y 6 años..... | 70 |
| Figura 18 Repercusión de las exacerbaciones en asmáticos entre los 3 y los 6 años.. | 70 |
| Figura 19 Tratamiento preventivo en niños con BSR y con asma entre los 3 y 6 años..... | 72 |
| Figura 20 Prevalencia de asma a los 6-7 años en diferentes poblaciones..... | 84 |
| Figura 21 Prevalencia de asma en la Comunidad Valencia..... | 84 |
| Figura 22 Comparación entre la distribución de fenotipos de sibilancias en el estudio RESPIR respecto al TCSR..... | 88 |

RESUMEN

TÍTULO:

Epidemiología de las bronquitis sibilantes y el asma en los primeros 6 años: resultados de la cohorte de nacimiento de Alzira (Valencia).

OBJETIVOS:

Determinar la prevalencia de asma a los 6 años y la incidencia de bronquitis sibilantes (BS) durante los primeros 6 años de vida en la población de Alzira. Analizar sus repercusiones y los factores de riesgo asociados.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de nacimiento de 636 niños. Revisión de historias clínicas desde el nacimiento hasta los 6 años de vida y envío de cuestionarios por correo, con encuesta telefónica si no hubo contestación. Análisis multivariante de los distintos factores de riesgo de asma mediante regresión logística.

RESULTADOS:

La prevalencia de asma a los 6 años ha sido del 12,8%. La incidencia anual de BS disminuyó a lo largo de los 6 años de seguimiento, con un descenso más marcado entre el primer y el tercer año (del 36 al 16%). A los 6 años, el 63% de la población había padecido al menos un episodio de BS, y el 35% había presentado 3 o más episodios. Hasta el 60% de los niños diagnosticados de asma fueron atendidos en urgencias en alguna ocasión por BS, aunque solo el 6% precisó hospitalización por este motivo de entre los 3 y los 6 años. Se comportaron como factores de riesgo de asma, la dermatitis atópica (OR:2,1; IC95%:1,2-3,7), haber presentado al menos un episodio de BS durante el primer año (OR:1,8; IC95%:1,1-2,9), ser prematuro tardío (OR:2,5; IC95%:1,2-5,1), y el antecedente familiar de asma (OR:2,2; IC95%:1,2-4,1). Se asoció con asma el antecedente de

3 o más episodios de BS durante el primer año (OR:2,6; IC95%:1,3-5,2) y haber sido hospitalizado en los 3 primeros años por BS (OR:4,9; IC95%:2,3-10,5). La fracción atribuible poblacional para la prematuridad tardía y para las BS durante el primer año fue del 8% y del 20%, respectivamente.

CONCLUSIONES:

La prevalencia de asma a los 6 años en nuestra población es similar a la encontrada en otros estudios longitudinales. El pico de incidencia anual de BS se alcanza en el primer año de vida, disminuyendo notablemente a partir de entonces. Existe un importante aumento en la incidencia acumulada de BS y de BS recurrentes hasta el tercer año de vida, con posterior estabilización. Un elevado porcentaje de niños con BS recurrentes y con asma precisan acudir a urgencias hospitalarias, con un bajo porcentaje de hospitalización. Son factores de riesgo para el desarrollo de asma la dermatitis atópica, la frecuencia y gravedad de las BS en los 3 primeros años, la prematuridad tardía y el antecedente familiar de asma. Intentar que el embarazo llegue a término y evitar las BS durante el primer año, puede disminuir la prevalencia de asma a los 6 años en nuestra población.

TITLE:

Epidemiology of wheezing and asthma during the first 6 year of life. Birth cohort results from Alzira (Valencia).

OBJECTIVES:

To determine the prevalence of asthma at 6 years of age and the incidence of wheezing during the first 6 years of life. To analyze their repercussions and associated risk factors.

METHODS:

A prospective longitudinal study including 636 children was done. A review of clinical records was performed including mailed questionnaires and phone interviews in case of no response. Adjusted odds ratios (OR) were calculated to estimate the magnitude of associations between each exposure and outcome using logistic regression analyses.

RESULTS:

The prevalence of asthma at 6 years of age was 12.8%. The wheezing annual incidence decreased during the 6 years of follow-up mainly between the first and third year (from 36% to 16%). At 6 years, 63% of children presented at least 1 episode of wheezing, and 35% 3 or more. The emergency department visit rate was up to 60% but just 6% required hospitalization. Cox regression analysis identified the following variables associated with the development of asthma: a personal history of atopic eczema (OR:2.1; IC95%1.2-3.7), previous wheezing episode during the first year (OR:1.8; IC95%1.1-2.9), late preterm birth (OR:2.5; IC95%1.2-5.1), and parental history of asthma (OR:2.2; IC95%:1.2-4.1). In another multivariate model, asthma was associated with recurrent wheezing during the first year (OR:2.6; IC95%1.3-5.2) and wheezing hospitalization during the first 3 years (OR:4.9; IC95%2.3-10.5). The estimated population-attributable risk for asthma of late preterm birth and wheezing disorder during the first year were 8% and 20% respectively.

CONCLUSIONS:

In our population, the prevalence of asthma at 6 years of age is similar to those reported in another birth cohort studies. The highest wheezing annual incidence is reached in the first year of life with considerable declining thereafter. There is an important increase in the cumulative incidence of wheezing and recurrent wheezing during the first 3 years; since then we find a stabilization rate. A high percentage of childhood asthma received emergency room care, but only a few required hospitalization. The most relevant risk factors for developing asthma at 6 years were a personal history of atopic eczema, wheezing severity and frequency during the first 3 years, late preterm birth and a parental history of asthma. Preventing preterm birth and wheezing during the first year might have an important role in attenuating asthma prevalence at 6 years in our population.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE ASMA

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), en consonancia con otras guías internacionales, define el asma como “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”.¹⁻³

El concepto de asma ha evolucionado en los últimos años, y los estudios más recientes coinciden en que no debe considerarse una única enfermedad, sino un síndrome complejo que incluye diversos subtipos o fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares.^{2,4,5}

Existen importantes diferencias clínicas y fisiopatológicas entre el asma del adulto y el asma pediátrico, y son más acentuadas cuanto menor es la edad del niño. Mientras que el asma del adolescente es similar al del adulto, el asma del escolar, del preescolar y, sobre todo, del lactante, difieren sustancialmente del asma del adolescente.⁶ Pese a ello, ninguna de las guías de práctica clínica publicadas propone una definición de asma específica para la edad pediátrica.

La definición de asma propuesta en la guía GEMA es difícilmente aplicable a lactantes y preescolares que presentan síntomas sugestivos de la enfermedad, puesto que incluye conceptos fisiológicos -limitación al flujo de aire- y patológicos -inflamación crónica- que no siempre se pueden demostrar a estas edades. Además, los conocimientos sobre la inmunopatología de la vía aérea en el niño pequeño son aún limitados.⁶

El Tercer Consenso Internacional de Asma Pediátrico propuso hace casi dos décadas la definición de asma que hoy puede considerarse como más aceptada hasta los 6-7 años de edad: “Sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una

situación en la que el asma es probable y otras condiciones se han excluido".⁷

Diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que, hasta una tercera parte de los preescolares menores de 3 años, presenta al menos un episodio de síntomas sugestivos de asma. Sin embargo, más de la mitad de ellos dejará de padecer estos síntomas al alcanzar la edad escolar. Este hecho se contradice con el carácter de cronicidad que lleva el término *asma* implícito en su definición, puesto que la base de la enfermedad es una inflamación crónica. Por ello, determinados autores han propuesto sustituir en estas edades el término *asma* por el de *sibilancias recurrentes o bronquitis sibilantes (BS) recurrentes*, puesto que las sibilancias son el signo más característico de su expresión clínica.^{2,8}

A medida que aumenta la edad, el diagnóstico de asma se va haciendo más definitivo, y a partir de los 6 años la definición de la GEMA y la de la mayoría de guías pueden considerarse válidas para la edad pediátrica.⁹

En los estudios epidemiológicos, con el objetivo de simplificar y poder llevar a cabo encuestas a gran escala, la definición más aceptada a la edad escolar es la propuesta en el estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), que define el asma como *al menos un episodio de sibilancias o silbidos en el pecho en los últimos 12 meses*.¹⁰ La fuente de información suelen ser los padres/cuidadores, a los que se les hace un cuestionario escrito validado, en ocasiones apoyado con videos informativos.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El asma es un problema mundial, con una estimación de 334 millones de personas afectadas, según los datos más recientes en *The Global Burden of Disease Study*.¹¹ Es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la que origina más ingresos hospitalarios y visitas a urgencias.¹³

La prevalencia global estimada en 2002 es de 11,5%. Pero la prevalencia del asma varía considerablemente alrededor del mundo, con diferencias que pueden llegar a ser de hasta 13 veces entre algunos países. Según los datos del estudio

ISAAC, oscila entre el 2,4% y el 37,6% en los niños de 6-7 años. Los países con una menor prevalencia son India subcontinental, Asia-Pacífico y Norte y Este de Europa, y los de mayor prevalencia los de habla inglesa y Latinoamérica.^{12,11}

En las últimas décadas se ha observado un aumento de la prevalencia en muchos países de ingresos medios y bajos, mientras que en los países de ingresos altos se ha mantenido más o menos constante. Ello se traduce en un incremento de la carga mundial de morbilidad. Los factores responsables son inciertos; aunque se especula que los cambios ambientales y en el estilo de vida pueden desempeñar un papel destacado, es probable que se deba más a un mayor reconocimiento de la enfermedad en dichos países, cada vez más conscientes de esta patología. Por esta misma razón, se cree que la prevalencia global está infraestimada.¹³

En España se calcula que hay 3 millones de asmáticos, basado en una prevalencia aproximada del 5% en adultos y del 10% en niños, similar a la media europea.¹⁴

Según los datos del estudio ISAAC, la prevalencia del asma infantil en España es del 9,9% en niños de 6-7 años (18.562 participantes) y del 9% en adolescentes de 13-14 años (24.177 participantes) en el año 2002-2003. Dentro de nuestro país, fue más prevalente en A Coruña y en Bilbao con un 12,9% y un 12,2% respectivamente. Esta prevalencia se ha mantenido constante en los adolescentes entre 1994 y 2002 y ha aumentado de forma notable (del 7 al 10%) en los niños de 6-7 años.^{14,36}

Los datos epidemiológicos más relevantes en el niño proceden del estudio prospectivo longitudinal de Tucson (Arizona), cuya trascendencia ha hecho que hoy sea considerado una referencia indispensable. Este estudio, que comenzó en 1980 y sigue vigente en la actualidad, partió de una cohorte de 1.246 recién nacidos sanos a los que se ha controlado evolutivamente desde el punto de vista clínico, analítico y funcional. A la edad de 6 años permanecían ligados al estudio 826 niños, de los cuales el 33,5% presentó bronquitis sibilantes durante los 3 primeros años. De ellos, fueron transitorios el 60% y persistieron el 40% restante. A los 6 años presentaron asma actual o activo (definido como al menos un

episodio de sibilancias durante el año anterior por diagnóstico médico) el 9,6% de un total de 826 participantes.¹⁵

El asma es una causa importante de discapacidad en la infancia, y en raras ocasiones puede ocasionar la muerte prematura. En edades comprendidas entre los 5 y 14 años, ocupa uno de los diez primeros puestos en la clasificación mundial de los años de vida ajustados a la discapacidad, que mide de forma absoluta la pérdida de salud en las enfermedades crónicas.¹³

Las infecciones de vías respiratorias inferiores asociadas a sibilantes, como la bronquiolitis, constituyen una de las principales causas de asistencia al pediatra durante el primer año de vida, y son la causa más frecuente de hospitalización en el lactante.¹⁶

Los costes económicos sociales y sanitarios que genera el asma en la infancia, dependiendo de la gravedad, son muy elevados. En un estudio llevado a cabo en 2008 en nuestro país, que incluyó a niños menores de 16 años con diagnóstico médico de asma, el gasto sanitario representó en torno al 1-2% del total, datos similares a los de otros países desarrollados. Los costes directos (consumo de recursos del sistema nacional de salud), representan el 60% del gasto total que genera esta patología. Incluye los gastos médicos por hospitalización, visitas a urgencias, a atención especializada, a atención primaria, pruebas diagnósticas, consumos de fármacos y de terapias físicas, y los gastos no médicos derivados del transporte. El 40% restante se debe a los costes indirectos por pérdida laboral de los padres. A esto hay que añadir los costes intangibles por la afectación psicológica de los enfermos y sus familiares generados por la enfermedad.^{17,18}

En los últimos 30 años se han puesto en marcha más de 130 estudios de cohortes de nacimiento sobre asma o alergia, y algunos han seguido a sus participantes durante más de tres décadas. Un grupo de trabajo creado en 2012 ha reunido y registrado estos estudios en una base de datos (AsthmaBirthCohorts.niaid.nih.gov o www.medall-fp7.eu), que incluye los más relevantes de Norteamérica, Europa, Asia y Australia. En la Tabla 1 se exponen los principales estudios de cohortes de nacimiento llevados a cabo sobre población general, con datos de prevalencia de

asma relativos a la edad escolar, tras seleccionar aquellos con datos sobre diagnóstico de asma o sibilancias por exploración física o cuestionario.

1.2.1. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE ASMA EN EL ESCOLAR LLEVADOS A CABO EN ESPAÑA.

La prevalencia de asma en el escolar es difícil de establecer con precisión, debido a las diferentes definiciones y metodologías empleadas en los estudios descritos. A pesar de ello, y aun teniendo en cuenta los registros más bajos, no cabe ninguna duda de su enorme trascendencia en lo que respecta al consumo de recursos sanitarios y a los trastornos de índole social que genera.

Existen pocos estudios epidemiológicos en España que hayan analizado la incidencia o prevalencia de asma en el escolar y los posibles factores de riesgo asociados. En lo que respecta a estudios prospectivos, solamente tenemos constancia del estudio AMICS (*Asthma Multicenter Infants Cohort Study*), en el que participaron las ciudades de Barcelona y Menorca, además de Ashford (Reino Unido). Su objetivo principal fue conocer el comportamiento de determinados alérgenos domésticos (ácaros y epitelio de gato) sobre la aparición de sensibilización, sibilancias y asma a los 6 años de vida. La información relativa al diagnóstico de asma o a los episodios de sibilantes presentados por el niño se basó en la respuesta a entrevistas anuales efectuadas a los padres. Este trabajo cifra la prevalencia de sibilancias en el sexto año de vida en la ciudad de Barcelona en un 13,8%, y en Menorca en un 8,5%.¹⁹ (Tabla 1).

En el estudio transversal llevado a cabo en España por el grupo ISAAC en 1994-95 (fase I), y repetido en 2002-3 (fase III), con una muestra de 19.027 (fase I) y 18.562 (fase III) niños de 6-7 años, se encontró un aumento sustancial de asma del 7,0 al 10,7% en niños y del 5,3 al 8,2% en niñas, en los 8 años de diferencia. Este mismo estudio incluyó por primera vez datos epidemiológicos de la ciudad de Valencia, y la prevalencia de asma de 312 escolares de 6-7 años fue de 9,3%, similar a la cifra global de todas las ciudades españolas participantes, que se estimó en un 9,9%.^{35,36} Más recientemente, y siguiendo la misma metodología del ISAAC, se ha llevado a cabo un estudio en la Comunidad Autónoma de Galicia

mediante 10.371 encuestas realizadas a los padres de niños reclutados a través de centros escolares, en el que se estimó una prevalencia global de asma a los 6-7 años del 13,6%.³⁷

En la Comunidad Valenciana no ha sido desarrollado hasta la fecha ningún estudio longitudinal basado en cohortes de nacimiento con datos relativos a la incidencia de asma y sus factores de riesgo en los primeros años de vida. Esta circunstancia nos ha servido como principal justificación para llevar a cabo el presente estudio.

1.2.2. FENOTIPOS DE BRONQUITIS SIBILANTES

Hace más de dos décadas se empezó a percibir que no todos los niños afectados de asma respondían al tratamiento del mismo modo, aunque presentaran una gravedad similar. Se establecieron múltiples subgrupos de asma en función del desencadenante, del tipo de inflamación y epidemiología que promovieron el concepto de heterogeneidad del asma o síndrome asmático. A través de análisis estadísticos, se ha sugerido que cada fenotipo tiene una base fisiopatológica subyacente diferente (o endotipo) y, por ello, diferente respuesta terapéutica. En la actualidad se está intentando comprender mejor estos endotipos, con el objetivo de poder establecer un tratamiento más dirigido y personalizado.^{4,38}

1.2.2.1 FENOTIPOS EPIDEMIOLÓGICOS DE SIBILANCIAS.

Las diferentes clasificaciones provienen de los siguientes estudios:

Tucson Children's Respiratory Study (TCRS).

Se basó en el análisis de datos obtenidos del seguimiento de una cohorte de 1246 recién nacidos. Fueron definidos cuatro fenotipos en función de la edad de aparición de los episodios de sibilancias y su evolución temporal durante los primeros 6 años de vida:^{30,39-41}

Tabla 1. Principales estudios de cohortes de nacimiento en población general a los 6 años.

| Estudio | Autores | País | N | Prevalencia Asma (%) |
|--|---------------------------|---|-------------------|--|
| AMICS: Asthma Multicentre Infant Cohort Study | Torrent, M ¹⁹ | España (Menorca) España (Barcelona) Reino Unido (Ashford) | 481 331 604 | 8,5 13,8 17,8 |
| ALSPAC: Avon Longitudinal Study of Parents and Children | Henderson J ²¹ | Reino Unido | 5760 | 15 |
| CAS-I y CAS-II Childhood Asthma Study | Johnson C ²³ | Estados Unidos | 427 | 10 |
| ECUADOR-life (ECUAVIDA) | Cooper Ph J ²⁴ | Ecuador | 2404 | 12,6 |
| GINIplus: German Infant Nutritional Intervention. | Flexeder C ²⁵ | Alemania | 217 | 9,5 |
| MAS: Multicentre Allergy Study | Lau S ²⁷ | Alemania | 939 | 9,9 |
| PIAF: Perth Infant Asthma Follow-up | Turner SV ²⁸ | Australia | 117 | 22 |
| PIAMA-NHS: Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy. | Savenije OE ²⁹ | Holanda | 2810 | 8 |
| TCRS: Tucson Children's Respiratory Study | Martinez FD ³⁰ | Estados Unidos | 826 | 9,6 |
| Project Viva | Sordillo JE ³² | Estados Unidos | 1220 | 19 |
| LISA: Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System. | Flexeder C ³⁴ | Alemania | 2177 | 8.5 |

Nunca sibilancias: Aquellos niños que no presentaron sibilancias durante los 6 años de seguimiento. Pertenecieron a este grupo el 51% de la cohorte.

Sibiladores precoces transitorios: Niños en los que el primer episodio apareció antes de primer año, con tendencia a desaparecer antes de los 3 años. No fueron atópicos (inmunoglobulina E o IgE normal, ausencia de antecedentes personales o familiares de atopia). La función pulmonar estaba disminuida al nacimiento, antes de que se produjera cualquier evento en las vías respiratorias. Esta alteración funcional mejoró con el tiempo, aunque sus valores medios persistieron bajos a los 6 años. Las pruebas que midieron la hiperreactividad bronquial (HRB) fueron negativas. Estos hallazgos sugirieron que la causa no era un problema de labilidad bronquial por inflamación, sino un problema mecánico por una resistencia aumentada de la vía aérea al flujo de aire. Se especuló que se debía a una vía aérea más estrecha congénita que mejoraba conforme avanzaba la edad y, por tanto, con el paso del tiempo disminuía la probabilidad de presentar sibilancias al padecer infecciones de vías respiratorias. Los factores de riesgo asociados fueron: tabaquismo materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería. A este fenotipo correspondieron el 20% de los niños de la cohorte a los 6 años.

Sibiladores persistentes: Presentaron episodios de sibilancias durante los primeros 3 años de vida, con persistencia de los mismos a los 6 años. A este grupo perteneció el 13,7% de la cohorte. Constituyeron un grupo heterogéneo. Aproximadamente el 60% fueron atópicos a los 6 años.

Sibiladores tardíos: Aquellos niños que no presentaron sibilancias durante los 3 primeros años de vida, pero sí entre los 3 y los 6 años. A este fenotipo correspondió el 15% de la población.

Los fenotipos sibilancias persistentes y tardías podrían, por tanto, representar dos fenotipos predictivos de asma, es decir, aquellos en los que es más probable que los síntomas de asma persistan en la edad escolar, adolescencia y edad adulta.¹⁵

41.

Estos fenotipos fueron reclasificados más tarde por Martínez et al. en función de la fisiopatología. Los sibiladores persistentes atópicos pasaron a ser atópicos precoces, y junto con los sibiladores tardíos atópicos clásicos formaron el fenotipo de los sibiladores atópicos. El resto de los sibiladores persistentes formaron el grupo de los persistentes no atópicos (Figura 1):

Sibiladores persistentes no atópicos: Debutan antes de los 3 años de vida -generalmente antes del primer año, y en relación con una bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS)- y persisten a los 6 años. Suponen alrededor de un 20% de las sibilancias recurrentes del lactante. La IgE total es normal y las pruebas cutáneas negativas, sin antecedentes familiares ni personales de atopia. La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuye a los 6 y 11 años. Presentan una buena respuesta al broncodilatador y su HRB disminuye con la edad. En general los episodios desaparecen a los 13 años. Según los autores, esta mayor tendencia a desarrollar obstrucción aguda de la vía aérea en relación a infecciones virales, podría deberse a un desequilibrio en la regulación del tono muscular bronquial, que tiende a disminuir con la edad.^{41,42}

Sibiladores atópicos: Distinguieron entre los precoces y los tardíos. Los primeros debutan antes de los 3 años. Corresponden a los antiguos sibiladores persistentes. Los tardíos debutan después de los 3 años y serían los antiguos sibiladores tardíos. La IgE total de este subgrupo está elevada y las pruebas cutáneas son positivas. Generalmente tienen rasgos y antecedentes familiares atópicos, y muestran HRB. La función pulmonar es normal al nacer, con descenso progresivo hasta los 6 y 11 años, y posterior estabilización por debajo de la normalidad. A este fenotipo corresponde el 20% de los niños de la cohorte a los 6 años.^{15,41,42}

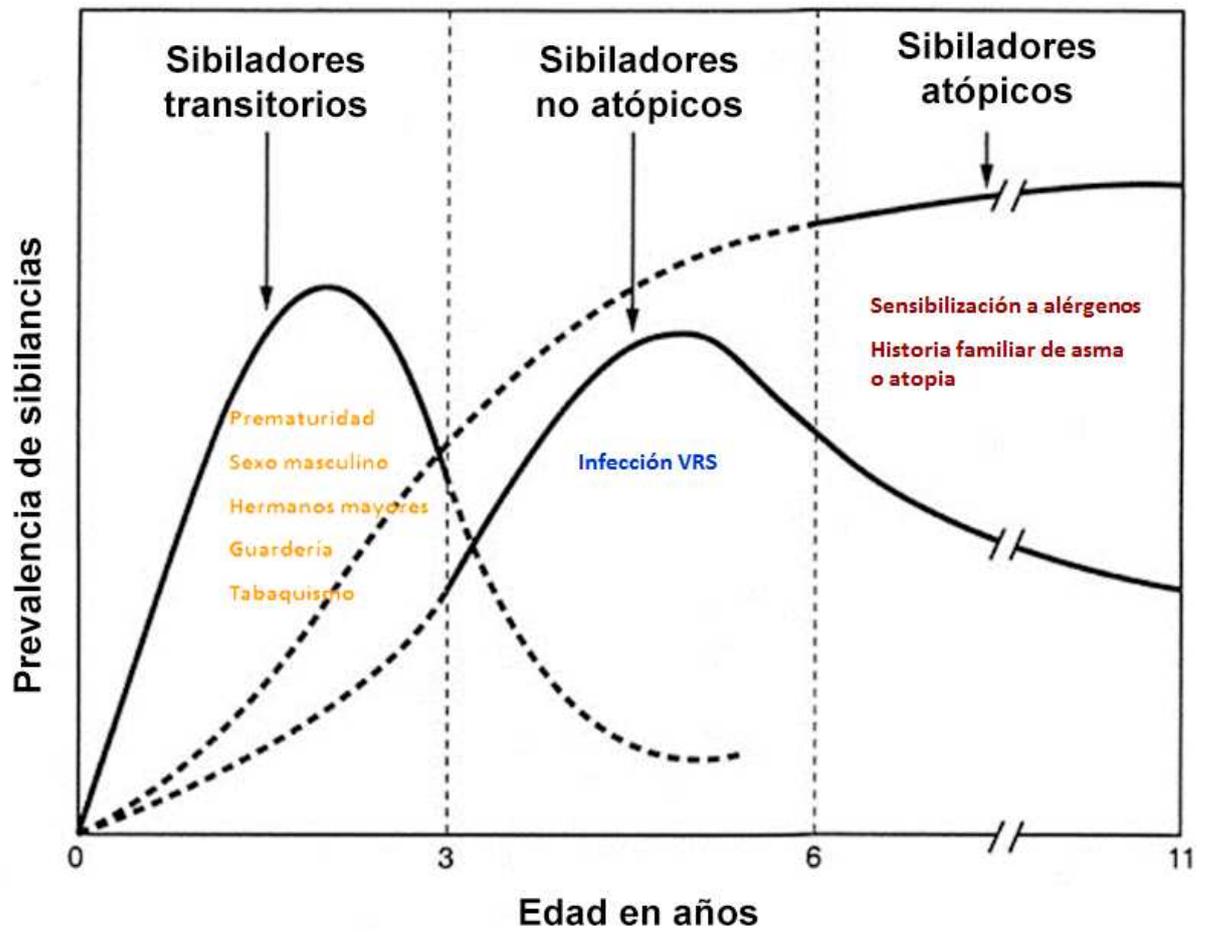


Figura 1. Hipotético pico anual de prevalencia de sibilancias para los diferentes fenotipos de sibilancias en la infancia. La prevalencia para cada intervalo de edad debe ser la suma de áreas bajo cada curva. (Adaptado de Stein et al ³⁹).

1.2.2.2. FENOTIPOS CLINICOS DE SIBILANCIAS.

La *European Respiratory Society (ERS) Task Force* distingue dos fenotipos clínicos: las bronquitis sibilantes (BS) episódicas y por múltiples desencadenantes.⁴⁹

Los niños con BS episódicas se caracterizan por presentar episodios aislados de sibilancias sin síntomas entre éstos. El desencadenante de los episodios son los virus, sobre todo rinovirus y VRS, con predominio estacional. La frecuencia y la intensidad de los mismos se han relacionado con la gravedad del primer episodio, la prematuridad, la exposición al tabaco y la atopia. Este fenotipo suele desaparecer con el paso del tiempo aunque puede evolucionar hacia BS por múltiples desencadenantes.

Los niños con BS por múltiples desencadenantes se diferencian básicamente del subgrupo anterior por la persistencia de síntomas entre los episodios, como tos o sibilancias por la noche o tras el ejercicio o emociones. Los virus siguen siendo el principal desencadenante de los episodios, aunque también pueden ser secundarios a la exposición al tabaco, alérgenos y polución ambiental, o tras contactar con humedad o aire frío. Se asocian a menudo a atopia, con sensibilización a alérgenos detectable incluso al año de vida. Estos niños presentan con frecuencia alergia alimentaria, principalmente a leche y/o huevo. Muchos de ellos asocian dermatitis atópica y sensibilización a alérgenos domésticos y desarrollan, con el paso del tiempo, alteraciones en la función pulmonar. A diferencia del anterior, tiende a persistir con el tiempo y con frecuencia desarrollarán asma crónico.

Los fenotipos epidemiológicos y los clínicos no se habían comparado sistemáticamente hasta el reciente trabajo de Depner et al.⁵⁰ Los autores encontraron correlación considerable entre los fenotipos clínicos y los epidemiológicos en cuanto a desencadenantes ambientales, historia familiar de atopia, factores de riesgo genéticos, sensibilización a alérgenos, fracción de óxido nítrico exhalado, parámetros de función pulmonar y respuesta al tratamiento.

Además del episódico y múltiples desencadenantes, añadieron los fenotipos no remitente, recurrente no remitente, frecuente y diagnóstico de asma.⁵⁰

Los hallazgos encontrados en diversos estudios clínicos prospectivos han servido de base para conocer la historia natural de ésta enfermedad y desarrollar herramientas para predecirla.

1.2.3. PRONÓSTICO DE LAS BRONQUITIS SIBILANTES: EL ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA (IPA).

Muchos de los niños que presentan BS en edades tempranas de la vida, dejan de experimentarlas con el crecimiento. No obstante, los lactantes con sibilancias recurrentes tienen un riesgo mayor de desarrollar asma persistente, y los niños atópicos son más propensos a continuar con sibilancias y a acabar desarrollando la enfermedad. Es difícil saber cuando las BS recurrentes son la presentación clínica inicial del asma. La frecuencia y gravedad de los síntomas, los primeros años de vida y la atopia son factores que ayudan a dilucidar la trayectoria que seguirán. Con la finalidad de orientar el pronóstico, se han elaborado varios modelos que pueden ayudar a predecir la evolución en este sentido:

El IPA es una herramienta aplicable a niños menores de 3 años con al menos 3 episodios de BS al año (criterio estricto) o menos de 3 al año (criterio laxo), cuya finalidad es estimar el riesgo de persistencia de síntomas sugestivos de asma entre los 6-13 años. Fue descrito por Castro-Rodríguez et al.⁵¹ a partir de los datos de la cohorte de Tucson (Tabla 2). El IPA se considera positivo en los niños con BS recurrentes cumplen como mínimo un criterio mayor o 2 criterios menores.

En caso de aplicarse el criterio estricto y IPA positivo tiene una sensibilidad y valor predictivo positivo bajos (22% y 77%, respectivamente), con una especificidad y valor predictivo negativo elevados (97% y 90% respectivamente). Los niños con un IPA positivo estricto tuvieron una probabilidad de asma a los 6 años 7 veces mayor que los niños con IPA negativo.⁵¹

Este índice fue modificado posteriormente por Guilbert et al.³¹ (IPAm: Índice Predictivo de Asma modificado), sustituyendo el criterio de la rinitis alérgica por el

de la sensibilización a alérgenos alimentarios (leche, huevo y cacahuete), quizá por las dificultades que conlleva el diagnóstico de rinitis alérgica en niños tan pequeños. Además, añadieron la sensibilización a neumoaérgenos como otro criterio mayor (Tabla 2) . Si se aplica a niños con riesgo de asma de edades comprendidas entre 24 y 35 meses que han tenido 4 o más episodios de sibilancias durante el año anterior, un IPAm positivo aumentaría de forma considerable la probabilidad de asma en niños de riesgo.^{15, 52}

Los autores de la GEMA, elaborada por las diferentes sociedades científicas españolas relacionadas con el asma, siguen recomendando utilizar esta herramienta predictiva, pese a que clasifican la calidad de la evidencia como baja. Aunque los valores predictivos son modestos y carecen de la precisión suficiente para hacer pronósticos fiables, admiten que puede ayudar a hacer estimaciones y resultar útil para tomar decisiones en la práctica clínica diaria. Así, los niños con un IPA positivo tendrían una mejor respuesta al tratamiento antiinflamatorio con glucocorticoides inhalados.^{1,53}

Caudri et al.⁵⁴ propusieron otro índice predictivo de asma a partir de los resultados obtenidos en la cohorte holandesa PIAMA compuesta por 3.963 niños. El índice se basa en una escala de puntuación de 0 a 55, dependiendo de la existencia de 8 factores de riesgo que resultaron significativos en el análisis multivariante llevado a cabo en la población estudiada, con objeto de predecir asma a los 7-8 años. Cada factor de riesgo contribuye con una puntuación diferente según el coeficiente obtenido en el modelo de regresión, y la puntuación total equivale a un porcentaje de riesgo de padecer asma en edades posteriores (Figura 2 y Tabla 3).

Los autores han demostrado que la sensibilidad y especificidad de este índice son comparables a las del IPA, y señalan como ventajas el hecho de que se validara en una población en la que la edad mayoritaria fue de un año (frente a los 3 años del IPA), y que no precisa la realización de pruebas complementarias, como hemograma o estudio alergológico.^{29, 54}

Tabla 2. Índice predictivo de asma. Adaptado de Castro et al.⁵¹ y Guilbert et al.³¹

| Índice Predictivo de Asma | |
|--|---|
| Castro-Rodríguez ⁵¹ | Guilbert ³¹ |
| Criterios Mayores | |
| Historia de asma en madre y/o padre Diagnóstico médico de dermatitis atópica. | Historia de asma en madre y/o padre Diagnóstico médico de dermatitis atópica Sensibilización a uno o más neuroalergenos |
| Criterios Menores | |
| Diagnóstico médico de rinitis alérgica Sibilancias fuera de resfriados Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$ | Sensibilización a huevo, leche o frutos secos Sibilancias fuera de resfriados Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$ |

Tabla 3. Factores de riesgo que componen el índice predictivo de Caudri et al.⁵⁴

| | Factores de Riesgo | Puntuación |
|---|---|-------------|
| 1 | Sexo varón | 4,6 |
| 2 | Parto post-término. | 7,3 |
| 3 | Nivel social bajo | 4,2 |
| 4 | Medicación inhalada en los padres | 7,7 |
| 5 | Frecuencia de episodios de sibilancias 1-3 veces al año ≥ 4 veces al año | 4,2 9,1 |
| 6 | Sibilancias/disnea fuera de resfriados | 8,2 |
| 7 | Infecciones graves 1-2 veces/año ≥ 3 veces/año | 4,6 6,9 |
| 8 | Diagnóstico médico de dermatitis atópica | 8,2 |
| | Total | 55,1 |

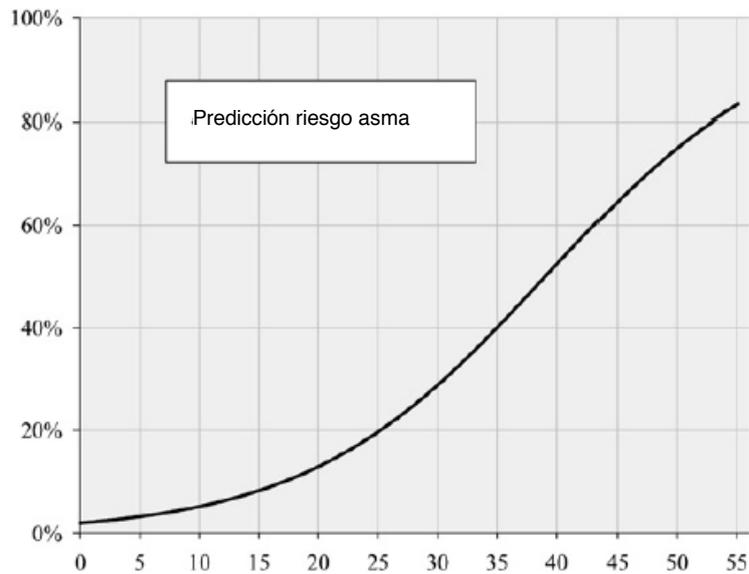


Figura 2. Predicción del riesgo de asma según la puntuación obtenida. Adaptado de Craudi et al.⁵⁴

1.3. PATOGENIA DEL ASMA

El origen del asma resulta de interacciones complejas entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Determinados fenotipos de asma, como el atópico, tienen una clara influencia hereditaria, aunque los genes responsables de esta herencia aún no se han podido identificar completamente.^{5,55, 56}

El asma persistente está universalmente considerado como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea respiratoria, en la que contribuyen mastocitos, linfocitos, eosinófilos, macrófagos y células dendríticas. Otras células estructurales, como las epiteliales y las células del músculo liso, también pueden contribuir a la inflamación y facilitan su persistencia. Tanto las células inflamatorias como las estructurales producen mediadores tales como las citoquinas, quimiocinas y cisteinileucotrienos, que intensifican la respuesta inflamatoria y promueven el estrechamiento e hiperrespuesta de la vía aérea (HRB).^{2,3,57}

La HRB es una contracción exagerada de la musculatura lisa bronquial en respuesta a irritantes inespecíficos, infecciones virales y, para aquellas personas

alérgicas, tras exposición a alérgenos específicos. Contribuyen también a esta HRB mecanismos de estimulación nerviosa, probablemente iniciados por la inflamación.^{2,3,6}

Los episodios agudos de estrechamiento de la vía aérea son iniciados por la combinación de edema, infiltrado de células inflamatorias, hipersecreción mucosa, contracción del músculo liso y descamación epitelial. Estos cambios suelen ser reversibles; sin embargo, al avanzar la enfermedad, el estrechamiento puede hacerse progresivo y constante, probablemente por la reparación alterada o remodelado que sigue al daño epitelial.^{3,57}

Los cambios estructurales asociados al remodelado de la vía aérea incluyen la hipertrofia de la musculatura lisa, la hiperemia y el aumento de la vascularización del tejido subepitelial, el engrosamiento de la membrana basal y el depósito subepitelial de algunas proteínas estructurales, como el colágeno, y la pérdida de la distensibilidad normal de la vía aérea. Este remodelado, descrito con detalle en el asma del adulto, parece estar presente en las formas más graves del asma pediátrico y condiciona una alteración de la función pulmonar.^{1,3,6}

1.4. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL ASMA EN EL ESCOLAR.

Como se ha referido previamente, el asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, y aunque en los países más desarrollados su prevalencia parece haberse estabilizado, a nivel global se ha incrementado.⁵⁸ Por ello, y dada la escasa tasa de curación, gran parte de la investigación actual se centra en determinar cómo prevenir su desarrollo y disminuir su incidencia.

Para que tales intervenciones sean efectivas, los factores de riesgo de desarrollar el asma deberían estar claramente definidos e identificados. No obstante, mientras algunos factores de riesgo como la atopia o la exposición a irritantes ambientales como el tabaco han mostrado un fuerte grado de asociación con el asma, otros factores, como la exposición a neumoaérgenos o a antígenos bacterianos, presentan una asociación débil y controvertida.

Existen diferentes motivos por los cuales es difícil determinar con claridad los factores de riesgo involucrados en el desarrollo del asma. Por un lado, su etiopatogenia multifactorial, con diversos factores de riesgo interactuando entre sí, como la infección por rinovirus y la sensibilización alérgica. Ambos pueden aumentar, de forma sinérgica, el riesgo de desarrollar asma, al lesionar el virus las células epiteliales y aumentar así el grado de exposición del bronquio a factores ambientales como neumoaérgenos. Por otro lado, es muy probable que los diversos fenotipos no compartan los mismos factores de riesgo. Además, la inestabilidad del sistema inmune alérgico, que sigue un desarrollo cambiante durante la infancia, determina que diferentes factores aumenten el riesgo de asma en algunos periodos de la infancia y no en otros.^{5,56}

La predisposición genética, determinados factores ambientales (como la exposición intraútero al humo de tabaco, polución o infecciones), y los cambios epigenéticos resultado de los insultos ambientales sobre los genes implicados son factores que estarían involucrados en la patogénesis de la enfermedad ^{5,56}.

Tradicionalmente se ha responsabilizado al desequilibrio entre la respuesta inmune linfocitaria T *helper* (Th)1 y la Th2 como responsable de una polarización del sistema inmune hacia la respuesta celular tipo Th2, con la consiguiente producción de determinadas citoquinas proinflamatorias (como la IL-4 mediadora de numerosas reacciones alérgicas), de la IgE y del infiltrado eosinofílico asociado al asma alérgico. Esto se produciría a expensas de una menor respuesta celular de tipo Th1, que en condiciones normales protege frente a la atopia. Por el contrario, otros factores como la exposición a anticuerpos a través de la leche materna y ciertas infecciones en etapas tempranas de la infancia estimularían la respuesta de células Th1, lo cual conlleva la producción de citoquinas antiinflamatorias que protegen frente al asma alérgico (la respuesta suele implicar al interferón γ , que inhibe la síntesis de IgE y la degranulación eosinofílica, y suele estar implicado en la eliminación de parásitos intracelulares como los virus). Esta teoría se ha denominado hipótesis higiénica.^{5,60,61}

Más recientemente, otros estudios experimentales con animales demostraron

resultados contradictorios que no apoyaban el paradigma establecido de la polarización Th1/Th2. Numerosos trabajos han demostrado que la situación es mucho más compleja y se postula que otras células Th (como las Th17, implicadas en la respuesta neutrofílica), y las células T reguladoras (que previenen autoinmunidad, promueven tolerancia y podrían estar disminuidas en el asmático), tendrían papeles clave en la patogénesis del asma.⁵

También está involucrada en la génesis del asma la inmunidad innata, a través de los macrófagos alveolares y células dendríticas. Las proteínas del surfactante pulmonar SP-A y SP-D aumentan la fagocitosis de los macrófagos y estimulan la producción de citoquinas por parte de los macrófagos alveolares. Además interactuarían con las células dendríticas para mediar con la respuesta inmune adaptativa. Las últimas investigaciones indican que la mutación de los diferentes genes responsables de la síntesis de dichas proteínas del surfactante, tendrían un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad asmática.^{5, 61}

Aunque no se conoce con exactitud el grado de contribución de cada factor, es poco probable que los factores genéticos sean los responsables del aumento global de prevalencia. No obstante, la predisposición genética puede determinar hasta qué punto la exposición a ciertos factores ambientales puede provocar un efecto beneficioso o nocivo en un determinado individuo.^{63, 64}

Deben distinguirse los factores de riesgo (FR) de desarrollar el asma de los factores desencadenantes de exacerbación asmática. Paradójicamente, algunos factores desencadenantes de síntomas, como la exposición a virus o a epitelio de gato, pueden actuar como factores protectores del desarrollo de la enfermedad.¹

Nos centraremos en los factores de riesgo de desarrollar la enfermedad a la edad escolar. Su identificación ha sido posible gracias a los estudios epidemiológicos llevados a cabo en los últimos años, alguno de los cuales ha sido ya mencionado en apartados anteriores.^{5,59,65.}

1.4.1. Exposición al tabaco

Hasta el momento se han llevado a cabo dos revisiones sistemáticas, una de ellas con meta-análisis, sobre la posible relación entre la exposición al tabaco y el asma escolar.^{66,69} A pesar de que los estudios incluidos en las revisiones son heterogéneos, ambos concluyen que la exposición al tabaco aumenta el riesgo de asma a largo plazo. Según el meta-análisis de 11 estudios prospectivos que analizaron la exposición prenatal al tabaco, la incidencia de asma fue progresivamente más débil conforme aumentaba la edad, pero la asociación siguió siendo significativa entre los 5 y 18 años de vida [Odds Ratio (OR): 1,2; Intervalo de confianza (IC) 95%: 1,1-1,4].⁶⁶ Esta asociación también se observó en hijos de madres no fumadoras que estuvieron expuestas pasivamente durante la gestación al humo del tabaco de convivientes [Razón de tasas (HR): 1,4; IC95%: 1,0-1,8] ^{67,69,70}

Es difícil cuantificar con precisión la magnitud de la exposición y diferenciar entre la exposición prenatal o postnatal precoz. Sin embargo, en el meta-análisis de Burke et al.⁶⁶ se encontró una asociación débil entre la exposición postnatal al tabaco y la incidencia de asma a los 5 a 18 años, sin alcanzar significación estadística (OR: 1,2; IC95%: 0,9-1,5). Los autores sugieren que el efecto es más nocivo si la exposición es prenatal en lugar de postnatal, y si la exposición es debida al hábito tabáquico materno en lugar de paterno. En caso de fumar el padre no aumentó el riesgo de asma en los niños de 5 a 18 años (OR: 0,9; IC95%: 0,7-1,4). Los resultados no cambiaron tras ajustar por riesgo de atopia.⁶⁶

Se especula que esta asociación se debe a los efectos nocivos que ejerce la nicotina sobre la inmunorregulación y sobre el desarrollo pulmonar embrionario y fetal, tanto a nivel estructural como funcional.^{68,69} Se han demostrado modificaciones epigenéticas, como la metilación del DNA de regiones de genes implicados en procesos fundamentales del desarrollo pulmonar. La susceptibilidad a la metilación del DNA fue mayor cuando la exposición se produjo durante las primeras etapas del desarrollo pulmonar intrauterino y estas modificaciones tuvieron impacto a largo plazo.⁶⁸

1.4.2. Sexo

El riesgo de BS en los primeros años de vida es mayor en los niños que en las niñas. Sin embargo, en la adolescencia este patrón se modifica, y la prevalencia es similar en ambos sexos. A partir de esta edad, la razón se invierte y la prevalencia es mayor en las mujeres que en los hombres.^{5,71}

Este hallazgo estaría relacionado con la existencia de ciertas desigualdades en la estructura anatómica de las vías respiratorias; las vías aéreas de los varones tienen un diámetro más estrecho en relación al volumen pulmonar y son más largas. Esto condiciona una mayor resistencia al paso del aire y flujos más bajos, favoreciendo las sibilancias. En los estudios de función pulmonar de la cohorte de Tucson se pudo poner de manifiesto que durante los primeros meses de vida las niñas tenían unas mediciones de función pulmonar más altas que los varones.^{72,73}

A partir de la pubertad sería la vía aérea de los niños la que tendría un mayor calibre, lo que explicaría en parte el aumento relativo de la prevalencia del asma en el sexo femenino a estas edades y en las posteriores. Es probable que las hormonas sexuales jueguen un papel importante en el desarrollo de la respuesta inmune alérgica en general y del asma en particular.^{5,71}

1.4.3. Edad gestacional y peso al nacimiento

Se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros (PT) a nivel mundial, lo que supone alrededor del 11% del total de nacimientos. De ellos, en torno al 75% son prematuros tardíos, con edad gestacional (EG) entre 34⁰ y 36⁶ semanas.⁷⁴

Se han llevado a cabo 3 revisiones sistemáticas con meta-análisis sobre la posible asociación entre la prematuridad y el asma.⁷⁵⁻⁷⁷ Pese a la heterogeneidad de los estudios incluidos en las revisiones, todas ellas concluyen que el parto PT aumenta el riesgo de BS y de asma a corto y a largo plazo. El más reciente y el que abarca estudios de los 6 continentes es el que llevaron a cabo Been et al.⁷⁵ Encontraron un mayor riesgo de asma en el conjunto de los PT (OR: 1,5; IC95%: 1,3-1,7), tras ajustar por posibles factores de confusión (género, tabaquismo

materno durante la gestación o antecedentes de atopia). La fuerza de la asociación fue similar entre los niños menores y mayores de 5 años. Los muy prematuros (EG <32 semanas) mostraron mayor riesgo de asma (OR: 2,8; IC95%: 2,5-3,1). Sin embargo, en los prematuros moderados (32⁰-33⁶ SG) la asociación fue significativa pero más débil (OR: 1,5; IC95%: 1,2-1,8).

En cuanto a los PT tardíos, hay pocos estudios y poco consistentes. Dos estudios de cohortes retrospectivos, uno británico y otro estadounidense, encontraron una asociación modesta entre PT tardíos y asma a la edad escolar (OR: 1,5; IC95%: 1,2-1,8) y (OR:1,3 ;IC95%: 1,1-1,5) respectivamente.^{78,79}

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la manifestación directa más obvia de la prematuridad; la combinación de inmadurez estructural y déficit de surfactante pulmonar resulta en microatelectasias y diferentes grados de compromiso respiratorio. Con frecuencia el RN precisa soporte ventilatorio y oxígeno suplementario, que pueden favorecer el desarrollo de la displasia broncopulmonar (DBP), o enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. Esta complicación afecta sobre todo a RNPT extremos (EG≤28 semanas), cuyo desarrollo pulmonar se encuentra entre las fases canalicular y sacular, y puede predisponer al desarrollo de enfermedades pulmonares obstructivas como el asma.^{74,80} Cada vez hay mayor evidencia al respecto, y prueba de ello es el descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), objetivado en niños y adultos que fueron prematuros, como reflejo de una obstrucción de la vía aérea.^{81,82} Los PT tardíos nacen casi al final de la gestación y tienen menor probabilidad de presentar morbilidad respiratoria aguda como el SDR, o crónica como la DBP. Clásicamente han sido considerados como una variante de la normalidad del RN a término exenta de riesgo de padecer problemas respiratorios. Sin embargo, en los últimos años esta apreciación se está cuestionando, al haberse demostrado una mayor obstrucción de la vía aérea pequeña en los niños y adultos que habían nacido PT tardíos.^{81,82} Estos hallazgos han despertado un interés creciente por parte de los investigadores, en parte debido a que los PT tardíos suponen más de dos terceras partes de los prematuros.¹⁰¹

Un estudio sueco transversal,⁸³ demostró que tanto los niños que nacieron con bajo peso (menos de 2.500 g) pero adecuado para la EG como los que nacieron con retraso de crecimiento (menos de 2 DE para la EG) mostraron mayor riesgo de asma. El riesgo persistió tras ajustar por posibles factores maternos de confusión, como asma, tabaquismo, índice de masa corporal y edad. El desarrollo normal del pulmón depende de un aporte adecuado de oxígeno y nutrientes. Se ha argumentado que el aporte insuficiente que sufren estos recién nacidos conllevaría una alteración en la maduración pulmonar, que en etapas posteriores de la vida aumentaría la susceptibilidad a padecer asma.⁸³⁻⁸⁵

1.4.4 Edad de la madre

En el estudio de la cohorte de Tucson, el riesgo de BS en lactantes fue 2,4 veces mayor si la edad de la madre al nacimiento era menor de 21 años, comparado con las que tenían más de 30 años.⁸⁶

El efecto protector de la edad materna sobre la incidencia de asma y BS parece persistir en la edad escolar, como demostraron los autores de la cohorte de nacimiento británica, que incluyó 29.238 niños de 0 a 11 años. El riesgo de asma fue menor en los hijos de madres mayores de 33 años en comparación con las menores de 24 años (HR: 0,8; IC95%: 0,7-0,8). La asociación se mantuvo tras ajustar por otros posibles factores de confusión, como exposición a tabaco, número de hermanos y antecedentes familiares de atopia.⁸⁷

Se desconoce con certeza la causa de esta relación. Se especula que podría estar relacionado con el menor crecimiento somático que se produce con mayor frecuencia en los hijos de las madres más jóvenes. A este hecho podrían contribuir tanto factores de tipo metabólico como socio-económicos, que darían lugar a una gestación peor controlada y con mayor riesgo de problemas en el desarrollo pulmonar del feto.^{88,89}

1.4.5. Lactancia materna

Existen numerosas evidencias a favor del efecto protector de la lactancia materna sobre el desarrollo de las BS recurrentes en el preescolar.^{90,91} Algunos estudios

cuestionan si estos efectos protectores persisten en la infancia tardía.^{43,91} En una revisión sistemática que incluyó 8 estudios, se demostró que la lactancia materna exclusiva durante más de 3-4 meses disminuyó el riesgo de asma a los 5-18 años, aunque sin significación estadística (OR: 0,9; IC95%: 0,7-1,1), independientemente de si había o no antecedentes familiares de asma o alergia.⁹² Asimismo, en una cohorte de nacimiento neozelandesa se observó que el efecto protector era más pronunciado en niños atópicos a los 6 años.⁹³

El efecto beneficioso de la leche materna se atribuye a varios factores. En primer lugar, compensaría la inmadurez del sistema inmune del recién nacido para enfrentarse a agentes infecciosos, a partir del paso de componentes bioactivos inmunomoduladores, como Inmunoglobulinas A y G secretoras, citoquinas, enzimas, hormonas y factores de crecimiento. En segundo lugar, la lactancia materna exclusiva evitaría la exposición a antígenos externos contenidos en las fórmulas adaptadas y reduciría el riesgo de sensibilizaciones.^{90,92}

1.4.6. Hermanos mayores y asistencia a guardería

El principal desencadenante de las BS en el niño pequeño son las infecciones víricas. Dado que la convivencia con otros niños puede facilitar su transmisión, es lógico pensar que el riesgo de BS sea mayor en los niños que contactan con otros, ya sea en el domicilio o en la guardería. Según datos de la cohorte de Tucson, la exposición a hermanos mayores u otros niños aumentó la probabilidad de presentar BS en los 2 primeros años de vida (riesgo relativo o RR:1,4; IC95%: 1,1-1,8).⁹⁵ Aunque los virus respiratorios también son el principal desencadenante de exacerbación en el niño mayor, el antecedente de infección vírica en los primeros años no parece ser un factor de riesgo de desarrollar asma y, paradójicamente, podría reducirlo. Un estudio longitudinal británico basado en una cohorte de nacimiento demostró que la presencia de hermanos mayores aumentaba la incidencia de asma por debajo de los 2 años (HR: 1,4; IC95%: 1.2-1.5); en cambio, por encima de esta edad disminuía la incidencia (HR: 0,7; IC95%: 0,5-0,8).^{87,94}

El argumento más plausible sugiere que el estímulo infeccioso, durante un periodo

crítico de maduración del sistema inmunológico como es la época de lactante, podría dirigir la respuesta inmune hacia la activación de las subpoblaciones linfocitarias Th1. Esto crearía un medio rico en interferón- γ e IL-12 suprimiendo la inducción hacia linfocitos Th2 (productor de IL-4, mediadora de numerosas reacciones alérgicas); por tanto, inhibiría la expresión alérgica y prevendría el asma atópico en etapas posteriores de la vida.^{94,95}

1.4.7. Infecciones respiratorias víricas

Las infecciones víricas de vías respiratorias inferiores (VRI), son el principal agente responsable de las sibilancias del preescolar y de las exacerbaciones en los niños diagnosticados de asma.^{97,98} Durante muchos años se ha cuestionado el papel de estas infecciones sobre el desarrollo del asma, y se ha debatido si podrían ser la expresión temprana de un asma subyacente, más que su causa.^{30,99} En la actualidad, hay mayor evidencia de que estas infecciones son uno de los principales factores de riesgo de desarrollar asma. Se especula que existe una susceptibilidad genética para padecer infecciones víricas más graves que conferirían mayor riesgo de padecer asma. Para el caso de algunos de los virus más estudiados, como el VRS (Virus Respiratorio Sincitial) y el RV (Rinovirus), se han encontrado polimorfismos que se traducirían en una respuesta inmune innata deficiente frente a las infecciones víricas (como el déficit de interferón), que conllevaría una mayor gravedad de las infecciones. En etapas tempranas de la vida, en aquellos sujetos genéticamente predispuestos, los virus lesionan el epitelio bronquial y por tanto menoscaban su función de barrera protectora, exponen las células de la mucosa a los alérgenos y facilitan la sensibilización alérgica al provocar cambios en los inmunomoduladores hacia la activación proinflamatoria atópica, y disminuyen la respuesta antiinflamatoria de los LTh1. Como resultado se producirían cambios en la vía aérea como la hiperrespuesta bronquial propia del asma persistente.^{99,100}

Feldman et al.¹⁰⁰ publicaron la primera revisión sistemática de estudios sobre la relación entre la infección temprana por VRS o RV y el desarrollo del asma. Estimaron los intervalos de riesgo de asma de los diferentes estudios en aquellos

lactantes que sufrieron infecciones de VRI por VRS y por RV: OR:2,1-12,7 (IC95%:1,2-47,1) y 1,2-10,0 (IC95%:1,0-23,0), respectivamente.

Sigurs et al.¹⁰² demostraron que los lactantes que habían precisado ingreso durante la infección por VRS tenían mayor riesgo de desarrollar asma a los 7,5 años (RR: 10.8; IC96%: 2.5-47.1).

En el caso del VRS se documentó que intervenciones de evitación tales como retrasar la asistencia a la guardería, nacer en determinada estación del año o recibir inmunoprofilaxis contra el VRS o la ribavirina, disminuían el riesgo de asma. En un ensayo clínico holandés,¹⁰³ el grupo de PT de 33⁰-35⁶ SG que recibió inmunoprofilaxis con palivizumab redujo a la mitad los episodios de BS durante el primer año de vida, en comparación con los que no lo recibieron (11% vs. 21%, p=0,01).

El papel que juegan la infección por VRS y la gravedad de la misma en la sensibilización alérgica y al asma está suficientemente documentado. En cambio, la evidencia es insuficiente para el caso de otros virus respiratorios como el RV.^{100,104}

1.4.8. Estación de nacimiento

El VRS es el principal agente etiológico de la bronquiolitis aguda del lactante; por tanto, el primer episodio de BS está casi siempre vinculado a esta infección. La epidemia de VRS, aunque variable, suele comenzar a finales del otoño y se prolonga hasta el inicio de la primavera. Los niños que tienen 4 meses cuando se produce el pico epidémico anual, en comparación con los que nacieron 12 meses antes, no sólo presentan un mayor riesgo de bronquitis en la época de lactante, sino que también asocian un mayor riesgo de asma hasta los 5 años. Estos hallazgos podrían explicarse si tenemos en cuenta que los que tienen 4 meses van a estar expuestos durante más tiempo a los virus circulantes durante la epidemia, y a una edad en la que han perdido casi la totalidad de los anticuerpos maternos y aún no han formado los propios en cantidades suficientes.¹⁰⁵ La presencia de anticuerpos anti-VRS en sangre de cordón por probable inmunización pasiva de origen materno se ha asociado a un descenso de la

hospitalización por VRS en el lactante.¹⁰⁰

1.4.9. Nivel socioeconómico

Los resultados de los diferentes estudios que analizan la relación entre el nivel socioeconómico de la familia y el riesgo de asma en el escolar son contradictorios. En un estudio transversal llevado a cabo en la Comunidad Valenciana,¹⁰⁶ integrado en el estudio ISAAC, no se encontró asociación entre prevalencia de asma, rinitis y dermatitis atópica y los diferentes niveles socioeconómicos. En cambio, un estudio británico basado en una cohorte de nacimiento demostró una mayor prevalencia de asma (OR:1,5; IC95%: 1,2-1,9) pero menor de atopia (OR: 0,8; IC95%: 0,7-0,9) en los escolares con una posición socioeconómica baja. No encontraron diferencias socioeconómicas en aquellos que asociaban asma y atopia. Tras ajustar por exposición a tabaco, el riesgo de asma se redujo en aquellos niños asmáticos de nivel socioeconómico bajo no atópicos.¹⁰⁷

1.4.10. Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es la patología cutánea más frecuente en la infancia. En un estudio alemán basado en una cohorte de nacimiento sobre población general,¹⁰⁸ la incidencia acumulada de DA a los 2 años de vida fue de 21%. A los 7 años el 43% presentó remisión completa de la DA, con una mayor probabilidad de persistencia si el grado de eczema atópico era más grave (OR: 5,9; IC95%: 3-11,3), o si el niño asociaba sensibilización a alérgenos ambientales o alimentarios (OR: 2,8; IC95%: 1,3-5,9). El 30% de los pacientes afectados de DA desarrolló asma.

La prevalencia de DA a los 6-7 años, según la más reciente actualización del estudio ISAAC, oscila a nivel mundial entre el 0,07% y el 20,5%, y es más elevada en países desarrollados que en los de menos ingresos.¹¹⁰ En España, la prevalencia a los 6-7 años fue de 6%.¹⁰⁹

La DA suele debutar durante los 2 primeros años de vida, como primera manifestación de lo que se ha llamado la “marcha atópica”, a la que seguiría la alergia alimentaria IgE mediada, el asma alérgica y la rinitis alérgica en los años

posteriores. El antecedente familiar de atopia suele preceder a la marcha atópica (figura 3).¹¹⁰

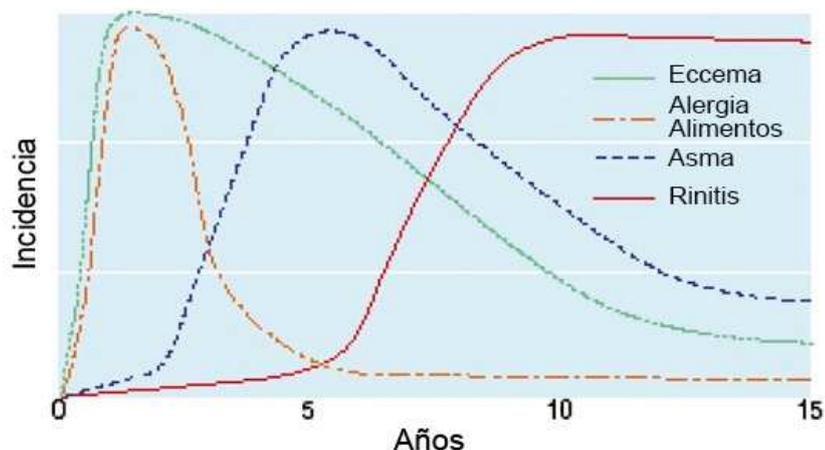


Figura 3. Progresión de la marcha atópica (Adaptado de Barnetson et al).¹¹¹

Los niños de la cohorte de Tucson que habían padecido DA tuvieron un mayor riesgo de presentar sibilancias persistentes a los 6 años (OR: 2,4; IC95%:1,3 - 4,6).³⁰ Es uno de los criterios mayores que utilizaron cuando elaboraron el índice predictivo de asma (IPA o IPAm) Castro-Rodríguez et al.⁵¹ y Guilbert et al.³¹ (Tabla 2).

Recientemente, se ha demostrado que una mutación del gen de la filagrina (proteína de la matriz dérmica) puede producir alteraciones en la queratinización y defectos en la barrera cutánea; se cree que dicha alteración puede aumentar la sensibilización a alérgenos. Las investigaciones mostraron una asociación significativa entre la existencia de 2 mutaciones del gen de la filagrina y padecer DA, asma y rinitis alérgica. Sin embargo, no hubo asociación entre alteración de la filagrina y asma si no se asociaba DA.^{110,112}

1.4.11. Antecedentes de asma y/o atopia

Numerosos trabajos epidemiológicos han destacado que los antecedentes de asma en los progenitores constituyen un importante factor de riesgo para desarrollar asma.^{30,56,113-115}

Un meta-análisis que incluyó 25 estudios demostró un mayor riesgo de asma en los niños mayores de 5 años con antecedente de asma en la madre en

comparación con los niños sin este antecedente (OR: 3,2; IC95: 2,5-3,9). En la población general, el riesgo que confirió el antecedente de asma materno fue mayor que el del paterno (OR: 3,0 vs. 2,4; $p=0.037$). No obstante, al seleccionar aquellos estudios cuya población era mayor de 5 años esta diferencia dejaba de ser significativa (OR: 3,2 vs. 2,6 $p=0.14$).¹¹⁶

Confiere un riesgo adicional el hecho de que alguno de los progenitores sea atópico. En un estudio transversal estadounidense sobre una cohorte de nacimiento de riesgo, la probabilidad de tener un hijo afecto de asma fue mucho mayor si además de un padre diagnosticado de asma el otro padecía alergia a inhalantes (OR: 6,8; IC95%:1,9- 24,8).¹¹⁷ En la cohorte de Tucson, el riesgo de asma a los 6 años de vida cuando la madre lo había padecido fue mayor para el fenotipo persistente (OR: 2,8; IC95%:1,4-5,5) y para los de inicio tardío (OR: 4,1; IC 95%: 2,1-7,9)³⁰.

Estudios llevados a cabo en gemelos y en familias de asmáticos han demostrado un intervalo de herencia del 35-95%.^{15,114,118} La transmisión no sigue un patrón monogénico, sino que están involucrados diferentes polimorfismos o mutaciones en múltiples genes en diversos locus. Dichos polimorfismos, no solo se han asociado al desarrollo del asma, sino a otros aspectos de la enfermedad como son la edad de aparición de los síntomas, la función pulmonar, la gravedad, el tipo de inflamación y la respuesta al tratamiento.^{55, 59}

Según el índice predictivo propuesto por Castro et al.,⁵¹ el antecedente de asma en alguno de los padres es un criterio mayor de riesgo para la persistencia de síntomas asmáticos por encima de los 6 años de edad. Además, como ha sido previamente referido, el antecedente familiar de asma suele preceder la marcha atópica.¹¹⁰

A partir de estudios genéticos, se ha demostrado que no solo el fenotipo atópico tiene una base genética, sino que también se han detectado polimorfismos en locus involucrados en el asma no atópico (como el 17q21), que se heredarían independientemente de los involucrados en la atopia.^{118,119}

1.4.12. Mascotas

La exposición a alérgenos ambientales se ha relacionado con la sensibilización a dichos alérgenos y al desarrollo de enfermedades alérgicas. Concretamente, tener animales en el domicilio se ha asociado con la exposición a sus alérgenos principales procedentes de la descamaciones del epitelio. Es controvertido si dicha exposición es un factor de riesgo o, por el contrario, un factor protector frente al desarrollo de atopia, y los estudios al respecto han mostrado resultados dispares.^{120, 121}

Dick et al.⁶⁴ llevaron a cabo una revisión sistemática sobre la asociación entre exposición a alérgenos procedentes de animales domésticos en los primeros años y el desarrollo de asma en niños hasta los 9 años. Tras analizar 9 estudios longitudinales, concluyeron que convivir con mascotas en la etapa perinatal podría reducir el riesgo de enfermedades alérgicas como el asma en los niños que no tenían antecedentes familiares de asma. Otra revisión sistemática concluyó que la exposición al epitelio del gato reducía el riesgo de asma en el escolar (OR: 0,7; IC95%: 0,5-0,9), mientras que la exposición al epitelio del perro aumentaba ligeramente dicho riesgo (OR: 1,1; IC95%: 1,0-1,3).¹²²

Por otro lado, Lodrup et al.¹²¹ llevaron a cabo una revisión sistemática con meta-análisis de 11 cohortes de nacimiento, y no encontraron asociación entre convivir con gatos los 2 primeros años de vida y presentar asma a los 6-10 años de vida (OR: 1; IC95 %: 0,8-1,3). Observaron que la exposición al perro ejercía cierto efecto protector, sin alcanzar significación estadística (OR: 0,8; IC95%: 0,6-1,0).¹²¹

El mecanismo por el cual estar expuesto a una mascota disminuye el riesgo de desarrollar alergia no está del todo aclarado, pero se especula que puede estar relacionado con la predisposición genética. Es probable que los efectos difieran dependiendo del tipo de mascota, del momento y la duración de la exposición y de esta predisposición genética.^{120,19}

Los datos son insuficientes para aconsejar tanto la evitación como la adquisición de mascotas en la infancia temprana para la prevención primaria de asma o atopia.^{120,121}

1.4.13. Fármacos

1.4.13.1 Antibióticos

Según la revisión sistemática con meta-análisis de Penders et al.¹²⁴, existe una relación entre la exposición a antibióticos (AB) y el desarrollo de asma cuando los estudios son analizados en conjunto (OR: 1,3; IC95%: 1,1-1,4).¹²⁴ No obstante, tras descartar aquellos estudios que habrían podido incurrir en sesgos de causalidad inversa (los síntomas asmáticos pueden haber causado la prescripción de AB) o sesgos de confusión de indicación (la infección del tracto respiratorio puede ser tanto la causa de exacerbación asmática como de prescripción del AB), el riesgo de asma se atenuó y dejó de ser significativo (OR:1,1; IC95%: 0,9-1,3). Los autores refieren que la heterogeneidad en la definición del asma por la edad pudo haber influido en los resultados, y que solo puede establecerse una definición precisa a partir de los 5-6 años de edad. Analizaron, por ello, los 3 estudios que focalizaban en síntomas o tratamiento activo pasada esta edad, y tampoco se alcanzó significación estadística (OR: 1,1; IC95%: 0,9-1,2). Los estudios incluidos en la revisión analizaban el efecto del AB administrado durante el primer año de vida.¹²⁴

Murk et al.¹²⁵ publicaron otra revisión sistemática de los trabajos que habían estudiado además el efecto del AB cuando la exposición había sido durante la gestación. Encontraron un discreto aumento del riesgo de asma en el intervalo de edades de 0 a 10 años (OR: 1,2; IC95% 1,0-1,5). Cuando seleccionaron el único estudio prospectivo, la magnitud de la asociación aumentó, tras ajustar por posibles factores de confusión, (OR:1,7; IC95% 1,1-2,6).¹²⁵

Los autores concluyeron que la causalidad inversa y la confusión por indicación confirieron una sobreestimación de la asociación entre uso de AB y desarrollo de asma. Por ello no hay evidencia suficiente para asegurar que el consumo de AB sea un factor de riesgo de asma.¹²⁴⁻¹²⁶

Se argumenta que los antibióticos podrían alterar la flora comensal intestinal, lo cual alteraría la programación del sistema inmune adquirido promoviendo la respuesta inmune alérgica, aumentando así el riesgo de asma. A esta teoría se le

ha llamado hipótesis de la microflora.¹²⁴ También se ha sugerido que los AB podrían alterar la flora de la vía aérea superior facilitando así las infecciones víricas, principal desencadenante de los episodios de sibilancias en la infancia.^{127,128}

1.4.13.2 Paracetamol

Se ha relacionado la exposición al paracetamol durante la gestación y en la infancia temprana con la etiología del asma, por lo que se ha cuestionado la conveniencia de su utilización.

Se ha demostrado que el paracetamol disminuye los niveles de glutatión, que tiene una función clave como antioxidante endógeno en la vía aérea. Se especula si la exposición a dicho fármaco, pre y postnatal, podría alterar la respuesta frente al estrés oxidativo, y probablemente frente a los estímulos antigénicos.¹²⁹ El paracetamol se suele utilizar para tratar la fiebre y el dolor asociado a las infecciones del tracto respiratorio, que son uno de los factores de riesgo de desarrollar asma infantil y el principal responsable de sus exacerbaciones. Sigue sin saberse si este fármaco aumenta el riesgo de padecer asma o si la asociación observada se debe a la confusión de indicación generada por las infecciones respiratorias. Por problemas éticos y logísticos, no pueden llevarse a cabo ensayos clínicos aleatorizados que ayuden a aclararlo.¹²⁹

Una revisión sistemática con meta-análisis de estudios longitudinales analizó la posible relación entre la exposición al paracetamol durante la gestación y/o los 2 primeros años de vida y padecer asma entre los 5 y 10 años. En cuanto a la exposición postnatal, hubo una asociación positiva (OR: 1,6; IC95%: 1,1-2,2), que dejó de ser significativa tras ajustar por infecciones respiratorias (OR: 1,4; IC95%: 0,9-2,1).

Respecto a la exposición al paracetamol durante el primer trimestre de gestación, en el análisis de 5 estudios se encontró un mayor riesgo de asma (OR: 1,4; IC95%: 1,1-1,9), aunque la heterogeneidad entre ellos fue elevada. Además, solo un trabajo tuvo en cuenta los posibles factores de confusión, entre ellos la infección del tracto respiratorio en la madre. Tras el ajuste, el riesgo fue similar

pero dejó de ser significativo (OR: 1,4; IC95%; 0,8-2,5). No se agruparon los estudios que estudiaron el efecto durante toda la gestación por la elevada heterogeneidad entre ellos. Los revisores sugieren que la asociación podría estar, al menos en parte, sesgada por factores de confusión como el de indicación.¹²⁹

Otras revisiones sistemáticas con meta-análisis publicadas en la última década incluyen estudios transversales, no ajustan por confusión de indicación por infecciones respiratorias, o incluyen sibilancias del preescolar. Los resultados de estos estudios fueron contradictorios y se especula que podría deberse al sesgo por indicación referido.^{129,64}

Concluyen, por tanto, que no hay suficiente evidencia para restringir el uso de paracetamol, ni durante la gestación ni en los primeros 2 años de vida.^{129,64}

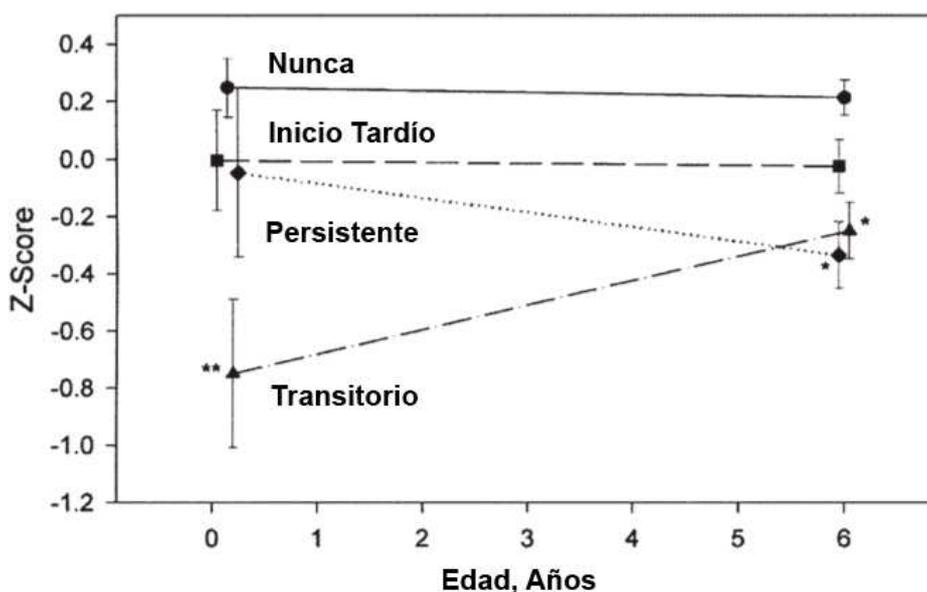
1.4.14. Función respiratoria

La cohorte de Tucson ha facilitado el conocimiento de la evolución de un parámetro tan cardinal en el asma como es la función pulmonar. Las primeras mediciones fueron realizadas entre los 0,5 y 25 meses de vida en un subgrupo de 124 lactantes, antes de su primera infección de VRI. El parámetro estudiado fue el volumen espiratorio máximo a capacidad residual funcional (VmaxCRF), que mide el grado de obstrucción al flujo aéreo.

Los niños que tuvieron sibilancias de forma transitoria (hasta los 3 años), mostraban una función pulmonar considerablemente peor que los que presentaron BS durante los 6 años de seguimiento. Los niños con fenotipo de sibilancias persistentes (antes y después de los 3 años), o de debut tardío (desde los 3 hasta los 6 años), no mostraron una disminución del VmaxCRF en el estudio inicial, en comparación con los que nunca habían tenido sibilancias a los 6 años. Se sugirió que las alteraciones en la función pulmonar propias de algunos niños que sufren episodios sibilancias podrían ser causa y no consecuencia de estos episodios.¹³⁰

A los 6 años se midió de nuevo el VmaxCRF. Los niños con fenotipo de sibilancias persistentes mostraron limitación al flujo aéreo, con mayor grado de afectación que los sibiladores transitorios. Estos todavía mostraban una función

pulmonar disminuida a los 6 años, pero con tendencia hacia la mejoría. Los sibiladores tardíos no mostraron alteración en la función pulmonar ni al inicio ni a los 6 años.^{30,42} (Figura 4)



●: nunca sibilancias; ▲: sibilancias precoces transitorias; ■: sibilancias de inicio tardío; ◆: sibilancias persistentes. (* $p < 0.05$ vs nunca sibilancias; ** $p < 0.05$ vs nunca, tardío y persistente.)

Figura 4. Función pulmonar (V_{maxCRF}) al año y a los 6 años expresado en Z-score en cada fenotipo de sibilancias. Adaptado de Taussig et al ⁴².

A los 6 años también se determinó la reactividad de la vía aérea al aire frío como indicador de inflamación bronquial. Se observó que el incremento de ésta se asociaba a asma entre los 6 y 11 años (HR: 2,6, IC95%:1,2-5,4). Pero esta asociación parece depender de la atopia y de la existencia previa de sibilancias a la edad de la realización de la prueba, puesto que al ajustar para estos factores, la asociación desaparece. (HR: 0,9; IC95%: 0,4-2,2). No parece, por tanto, que la hiperreactividad sea “per se” un factor de riesgo de asma, sino un marcador de inflamación alérgica que ya está en marcha.^{72,131}

En contraste con la de Tucson, una cohorte australiana demostró una asociación

entre la función pulmonar reducida al mes de vida y una reducción en los flujos mesoespiratorios (sugestivos de obstrucción de la vía aérea) a los 6 años tras ajustar por tabaquismo materno durante la gestación. Los que presentaron sibilancias transitorias durante los primeros años mostraron una función pulmonar normal al mes de vida.²⁸

1.5 PROYECTO RESPIR

El proyecto RESPIR “*Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el asma en una Población Infantil de La Ribera*” surge del interés por conocer con precisión la incidencia de las BS en el lactante (fase I) y el preescolar (fase II), sus repercusiones y posibles factores de riesgo asociados. Debido a la ausencia de estudios longitudinales que aporten estos datos en nuestro medio, se pone en marcha este proyecto en la población de Alzira (Valencia) en marzo de 2007.

El proyecto consta de dos fases previas:

Fase I: análisis a los 6 meses y 1 año de vida:

- A los 6 meses se detectó una elevada incidencia acumulada de BS (25,2%) y de BS recurrentes (5,6%), que superaba la descrita en otras poblaciones. Los factores de riesgo más relevantes encontrados (existencia de hermanos mayores y nacimiento en el tercer trimestre del año) reflejaron el importante papel de las infecciones víricas en la patogenia de las BS a estas edades.¹³³

- A los 12 meses la incidencia acumulada de BS siguió siendo elevada y superior a la descrita en otros estudios longitudinales (37,1%). Sin embargo, la incidencia de BS recurrentes fue discretamente inferior (10,6%) a la reflejada en el estudio internacional de las sibilancias del lactante para otras poblaciones españolas (12,1% en Valencia).⁵⁸ Los factores de riesgo asociados a BS y a BS recurrentes más relevantes fueron la existencia de hermanos mayores y el antecedente materno de asma. La lactancia materna durante al menos 3 meses fue un factor protector de BS recurrentes.¹³⁴

Fase II: análisis a los 3 años de vida:

Se mantuvo una incidencia acumulada de BS y de BS recurrentes superior a la descrita en otras poblaciones (57,1% y 27,7% respectivamente). A partir del año la incidencia anual de BS disminuyó, así como las visitas a urgencias y los ingresos por este motivo. Los principales factores de riesgo de BS recurrentes fueron el antecedente materno de asma y la existencia de hermanos mayores. El tabaquismo materno fue un factor de riesgo independiente y significativo de BS recurrentes. Con el paso del tiempo, el efecto protector de la lactancia materna deja de observarse.¹³⁵

El presente estudio constituye la fase III del proyecto de investigación RESPIR. Se propuso establecer la continuación del estudio de los preescolares para conocer la incidencia acumulada y prevalencia de bronquitis sibilantes en el escolar que cumple 6 años.

2. OBJETIVOS

- **Objetivos principales:**

- Conocer la prevalencia de asma a los 6 años de vida.
- Conocer la incidencia anual y la incidencia acumulada de bronquitis sibilantes durante los primeros 6 años.

- **Objetivos secundarios:**

- Investigar las repercusiones de las bronquitis sibilantes y del asma (visitas a urgencias, hospitalizaciones y empleo de glucocorticoides sistémicos) a lo largo de este periodo.
- Averiguar qué factores de riesgo pueden asociarse con la presencia de asma a los 6 años.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo de una cohorte de nacimiento. Ha sido realizado en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de La Ribera (Alzira), perteneciente al Departamento de Salud 11 de la Comunidad Valenciana. El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación y por el Comité ético del Hospital, como parte del proyecto de investigación RESPIR.

3.2. POBLACIÓN:

Está compuesta por los escolares de 6 años de la cohorte del proyecto RESPIR (procedentes de la localidad de Alzira), nacidos entre marzo de 2007 y noviembre de 2008 (periodo en el que fue reunida la muestra requerida).

Dicha muestra fue calculada en la fase inicial del proyecto RESPIR, al constituir la cohorte de nacimiento. En base a estudios previos^{16,20,26,43,45,64,90} se decidió estimar una incidencia de BS en el lactante del 30% en la población no expuesta a un determinado factor de riesgo. Se consideró que una diferencia absoluta del 15% en la incidencia de BS entre la población expuesta y no expuesta sería la mínima a detectar para considerarla importante desde el punto de vista clínico y epidemiológico. Utilizando una potencia del 90% y una precisión del 5%, el tamaño muestral resultó ser de 460 sujetos. Teniendo en cuenta las posibles pérdidas potenciales, el tamaño muestral calculado ascendió a 631.

3.2.1. CARACTERÍSTICAS GEOGRÁFICAS, SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLIMATOLÓGICAS DE LA LOCALIDAD DE ALZIRA.

Alzira es una ciudad de la provincia de Valencia, en la Comarca de La Ribera Alta, situada a 36 kilómetros al sur de la capital y a 25 kilómetros de la costa. Se encuentra a 15-20 metros sobre el nivel del mar. El término municipal tiene una superficie de 111,4 kilómetros cuadrados. Cuenta con 44.690 habitantes (INE

2009), aunque según datos del Ayuntamiento de Alzira, en 2008, la población de residentes censados es de 43.892. De ellos, 4.633 son inmigrantes.

El clima es de tipo mediterráneo, con temperaturas suaves a lo largo de todo el año, pero con una transición brusca entre la escasez de precipitaciones durante el verano y las abundantes lluvias durante el otoño, que suelen ser de tipo torrencial produciendo frecuentes inundaciones.

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Fueron excluidos los pacientes que presentaron alguno de los siguientes criterios:

- Prematuridad inferior a 34 semanas y/o peso al nacimiento menor de 1500 g.
- Patología respiratoria perinatal que precise ventilación mecánica más de 2 días.
- Patología neurológica severa secundaria a asfixia perinatal u otras causas.
- Malformaciones mayores y/o cromosomopatías.
- Problema social grave.
- Cambio de población.

3.2.3. DEFINICIÓN DE BRONQUITIS SIBILANTE.

Episodio agudo de sibilancias reflejado por un médico en la historia clínica y/o reflejado por los padres en el cuestionario (haciendo referencia a “pitos o silbidos en el pecho”).

3.2.4. GRUPOS DE PACIENTES.

Los pacientes fueron clasificados en alguno de los siguientes grupos:

- BS ausentes: Pacientes que no han presentado ningún episodio de BS desde el nacimiento hasta el momento del análisis.
- BS presentes: Pacientes que han presentado al menos un episodio de BS desde el nacimiento.

- BS episódicas: Pacientes que han presentado menos de 3 episodios de BS desde el nacimiento hasta el momento del análisis.
- BS recurrentes: Pacientes que han presentado 3 o más episodios de BS desde el nacimiento hasta el momento del análisis, o bien pacientes que no están libres de sibilancias durante periodos superiores a 2 meses.
- Asma actual o activo: al menos un episodio de bronquitis sibilante durante los 12 meses previos.

3.2.5. DEFINICIÓN DE CASO:

Asma actual o activo a los 6 años: al menos un episodio de BS durante los 12 meses previos, es decir, durante el sexto año de vida.

3.3. MÉTODOS:

3.3.1. FASE I DEL PROYECTO RESPIR. ETAPAS:

3.3.1.1. Información sobre el proyecto a los padres. Cuestionario basal. Consentimiento informado.

Etape llevada a cabo en la planta de maternidad, previo al alta del recién nacido. Los archivos informáticos se revisaron diariamente para detectar los ingresos hospitalarios correspondientes a madres con domicilio en la población de Alzira. Los investigadores explicaron verbalmente los detalles del estudio, entregaron información por escrito a los padres y a aquellos que accedieron a participar en el estudio y, tras obtener el consentimiento firmado (Anexo1), se les realizó un cuestionario verbal sobre antecedentes de asma, alergia y tabaquismo en la familia así como algunas variables socio-demográficas (Anexo 2).

En el caso de que algún paciente perteneciente a la población de Alzira hubiera nacido en otro hospital diferente al de La Ribera y estuviera siendo controlado por un pediatra de atención primaria, se le pedía a éste que lo notificara para su inclusión. De esta forma al paciente se le remitía por correo información sobre el estudio junto a la hoja de consentimiento y un número de teléfono para que pudiera realizar las preguntas oportunas, además del cuestionario basal.

3.3.1.2. Análisis de los 6 primeros meses de vida.

A partir de las historias clínicas informatizadas, se extrajo y registró en un formulario toda la información relativa a la aparición de BS, gravedad, tratamiento y comorbilidad (Anexo 3). De forma paralela, se envió por correo un cuestionario (Anexo 4) en el que se interrogaba a los padres sobre la existencia de BS y sus repercusiones, además de posibles factores de riesgo implicados en el desarrollo de esta patología. En aquellos casos en los que no se obtuvo ninguna información mediante estas fuentes, se recurrió a la encuesta telefónica.

3.3.1.3. Análisis del primer año de vida.

Siguiendo el mismo procedimiento, se incorporó al formulario la información relativa a los seis meses siguientes hasta llegar al año de edad (Anexo 5). Igualmente, se envió por correo un cuestionario similar al de la fase anterior (Anexo 6). Junto a este cuestionario, se propuso la realización de un estudio alergológico cualitativo (ImmunoCAP® Rapid), adjuntando un folleto informativo al respecto. Aquellos que accedieron fueron citados y se determinó la sensibilización mediada por IgE a los neumoaerógenos y alérgenos alimentarios más comunes (dermatofagoides, epitelio de gato y perro, huevo, leche, olivo, abedul, artemisia, parietaria y hierba timotea). También se intentó realizar la encuesta telefónica en caso de no obtener respuesta.

3.3.2. FASE II DEL PROYECTO RESPIR. ANÁLISIS ENTRE EL PRIMER Y EL TERCER AÑO DE VIDA.

Al igual que en la fase I, se incorporó al formulario la información relativa a los dos años siguientes hasta llegar a los 3 años de edad, que tuvo lugar entre marzo de 2010 y noviembre de 2011. Se recopiló la misma información que en la del año de vida, a partir de las historias clínicas informatizadas, pero además se registraba información acerca de las infecciones padecidas y de los antibióticos consumidos durante los primeros tres años de vida (Anexo 7). Igualmente, se envió por correo un cuestionario similar al de la etapa anterior, actualizado a la edad del niño (Anexo 8). Junto a este cuestionario, se propuso la realización de un estudio

alergológico mediante pruebas cutáneas, adjuntando un folleto informativo al respecto y en caso afirmativo se citaron para ello. Asimismo, se intentó contactar telefónicamente para realizar la encuesta a aquellos que no contestaron.

3.3.3 ANÁLISIS ENTRE EL TERCER Y EL SEXTO AÑO DE VIDA. FASE III DEL PROYECTO RESPIR:

Esta fase, objetivo del presente estudio, es el análisis de la cohorte al alcanzar los 6 años de edad, y se ha llevado a cabo desde marzo de 2013 hasta noviembre de 2014. Al igual que en las etapas anteriores, se revisaron las historias clínicas informatizadas de atención especializada [(Sistema Integrado de ayuda Asistencial (SIAS)] y atención primaria (Abucasis) del Departamento 11, y se extrajo toda la información relativa a las visitas a urgencias hospitalarias y extrahospitalarias, hospitalizaciones y visitas al pediatra de cabecera relacionadas con la aparición de BS desde los 3 hasta los 6 años de edad. También se registró el tratamiento recibido durante las exacerbaciones o de mantenimiento y la existencia de dermatitis atópica asociada (diagnóstico médico) (Anexo 9). De forma paralela, se envió por correo con sobre prefranqueado un cuestionario modificado del estudio ISAAC¹³⁶ similar al de etapas anteriores, actualizado a la edad del niño. En éste se volvió a interrogar a los padres sobre la existencia de BS durante este periodo y sus repercusiones, además de otro tipo de preguntas relacionadas con posibles factores de riesgo que pudieran tener una implicación en el desarrollo del asma (Anexo10). De nuevo se propuso la realización de un estudio alergológico y se adjuntó por correo información sobre el mismo (Anexo11). En los casos cuyos padres especificaron su deseo de realizar dicha prueba, se solicitaba un teléfono de contacto al que posteriormente llamó el personal de enfermería participante en el estudio para citarlos en el hospital de La Ribera. En esta ocasión se realizó mediante el método de las pruebas cutáneas o prick-test que incluyeron los siguientes alérgenos: ácaros mezcla, alternaria, epitelios de perro y gato y pólenes de olivo, ciprés, parietaria, artemisa, hierba timotea, plátanus y cinodón.

El prick-test es una prueba que mide *in vivo* la reactividad de la IgE específica a un alérgeno, que al unirse a los mastocitos de la piel del paciente liberan histamina y producen una pápula en la piel. Para provocar dicha reacción, tras rotular el sitio, se aplica una minúscula cantidad de alérgeno (extractos estandarizados) en la cara antecubital del antebrazo, se hace una punción en la epidermis con una lanceta y se deja penetrar el alérgeno 15-20 minutos. Si el paciente está sensibilizado a dicho alérgeno, se producirá una pápula. Al mismo tiempo siempre se realiza un control positivo con histamina que produce la misma reacción fisiológica y provoca una pápula con un diámetro igual o superior a 3 mm y un control negativo con suero salino. Se considera positiva cuando el diámetro promedio de la pápula es superior o igual a 3 mm.

En aquellos casos en los que no se obtuvo ninguna información mediante los archivos informáticos y el cuestionario, se recurrió a la encuesta telefónica. Cuando no se obtuvo ninguna información mediante los archivos informáticos, el cuestionario o la encuesta telefónica, el paciente fue considerado pérdida del estudio. También se consideró pérdida si se mudaron a otra población fuera del área, o si expresaban el deseo de abandonar el estudio. En caso de haber sido considerado pérdida en fases previas por cambio a otra área y haber vuelto a residir en nuestra área en esta III fase, se volvió a incluir.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.4.1. Variables a estudio

3.4.1.1. Cuestionario basal:

El cuestionario basal incluye preguntas acerca de las siguientes cuestiones:

- Factores perinatales (sexo del paciente, tipo de lactancia, edad gestacional, peso al nacimiento, trimestre de nacimiento).
- Factores sociales (edad de la madre, nivel de estudios, origen inmigrante, existencia de hermanos mayores).

- Factores medioambientales (tabaquismo materno durante el embarazo, tabaquismo paterno).
- Antecedentes familiares (antecedentes de asma/atopia en los padres y en los hermanos).

3.4.1.2. Variables registradas a los 6 meses de edad:

Las variables registradas fueron las siguientes:

- Variables dependientes:
 - Episodios de BS registrados.
- Variables independientes:
 - Tiempo de lactancia materna (igual o mayor a tres meses, o menor de tres meses).
 - Datos de atopia en el niño (dermatitis atópica).
 - Factores medioambientales (exposición a tabaco y a mascotas en domicilio).
 - Necesidad de asistencia sanitaria (visitas a urgencias, tratamiento con corticoides orales, hospitalización e ingresos en UCIP), en relación con los episodios de BS.

3.4.1.3. Variables registradas al año de edad:

Se registraron las mismas que a los 6 meses, a las que se añadió el resultados del test alergológico como dato de atopia en el niño, y la asistencia a guardería como factor de riesgo medioambiental.

3.4.1.4. Variables registradas a los 3 años de edad:

Se registraron las mismas que al año, con la salvedad de que no se incluyó como variable independiente el tiempo de lactancia materna y se registraron las infecciones padecidas durante este periodo y los antibióticos consumidos.

3.4.1.5. Variables registradas a los 6 años de edad:

- Variables dependientes:

- Variable principal de seguimiento: presentar al menos un episodio de BS durante los últimos 12 meses.
- Episodios de BS registrados desde los 3 a los 6 años.
- Variables independientes:
 - Datos de atopia en el niño (dermatitis atópica, resultado del test cutáneo alérgico).
 - Factores medioambientales (exposición a tabaco, mascotas en domicilio).
 - Necesidad de asistencia sanitaria (visitas a urgencias, tratamiento con corticoides orales, hospitalización e ingresos en UCIP, seguimiento en consultas externas y tratamiento de mantenimiento), en relación con los episodios de BS.

En los archivos informáticos de las historias clínicas se analizaron aspectos clínicos constatados por un médico, sobre todo en lo que se refiere a la auscultación de sibilancias.

3.4.2. Análisis de los datos

Las variables cuantitativas se han expresado como media y desviación estándar (DE) o como mediana con el intervalo de valores. Las variables cualitativas se han expresado como porcentajes.

Se ha calculado la incidencia acumulada de la variable principal con sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para la comparación de variables cualitativas se ha aplicado la prueba de la χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas se ha empleado la prueba *t* de Student, tras haber comprobado que la muestra sigue una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov). En caso contrario se empleó la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney.

Las variables que resultaron significativas en el análisis bivalente ($p < 0,05$), así como aquellas variables con un *p*-valor $< 0,2$, fueron seleccionadas para ser

incluidas en diferentes modelos de regresión logística multivariante, después de descartar que estuvieran correlacionadas entre sí. Como medida para estimar la magnitud de las asociaciones entre las variables de exposición y resultado se calcularon las *odds ratio* (OR) con sus IC del 95%.

Para los factores de riesgo seleccionados en el modelo multivariante final potencialmente modificables, se calculó la fracción atribuible en la población (AFp). La AFp es una medida que permite estimar la proporción de asma en la población que es explicada por la exposición al factor estudiado. Responde a la pregunta ¿qué porcentaje de la población con asma es consecuencia de la exposición a un determinado factor de riesgo? Es una medición de gran potencialidad desde la perspectiva poblacional, ya que permite estimar cuál sería el efecto en la población sobre la presencia de asma si se evitara el factor en estudio. Su cálculo se ha realizado a partir del valor del riesgo relativo de asma para el factor de riesgo estudiado. Se ha aplicado la siguiente fórmula:

$AFp = (a_1/m_1) \times AFe$; siendo:

a_1 : número de casos expuestos al factor de riesgo.

m_1 : número total de casos.

AFe: fracción atribuible en los expuestos = $aRR - 1/aRR$.

aRR: riesgo relativo ajustado, calculado a partir de el valor de la OR ajustada (aOR) obtenida en el modelo de regresión logística, mediante la fórmula:¹⁵⁷

$$aRR = aOR / (1 - P_{ne}) + (P_{ne} \times aOR)$$

Los IC del 95% de la AFp se han obtenido a partir de las fórmulas propuestas por Delgado et al.⁵⁰

Para el tratamiento estadístico se ha empleado el paquete Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 20 para Windows o Mac y el Data Analysis and Statistical Software (STATA), versión 10.1 para Windows. Se estableció como significativo un valor $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

4.1.1 PROCESO DE INCLUSIÓN

El periodo de inclusión de los participantes en el estudio fue de 20 meses (Figura 5). En este periodo nacieron en nuestro hospital 4.593 niños, de los cuales el 15% son hijos de madres con domicilio en Alzira. De estos, el 6% no fueron elegibles por diversas causas, y en el 2% hubo un rechazo por parte de los padres a participar. Dado que se recuperó a cinco participantes nacidos en otros centros, la muestra final está compuesta por 636 niños.

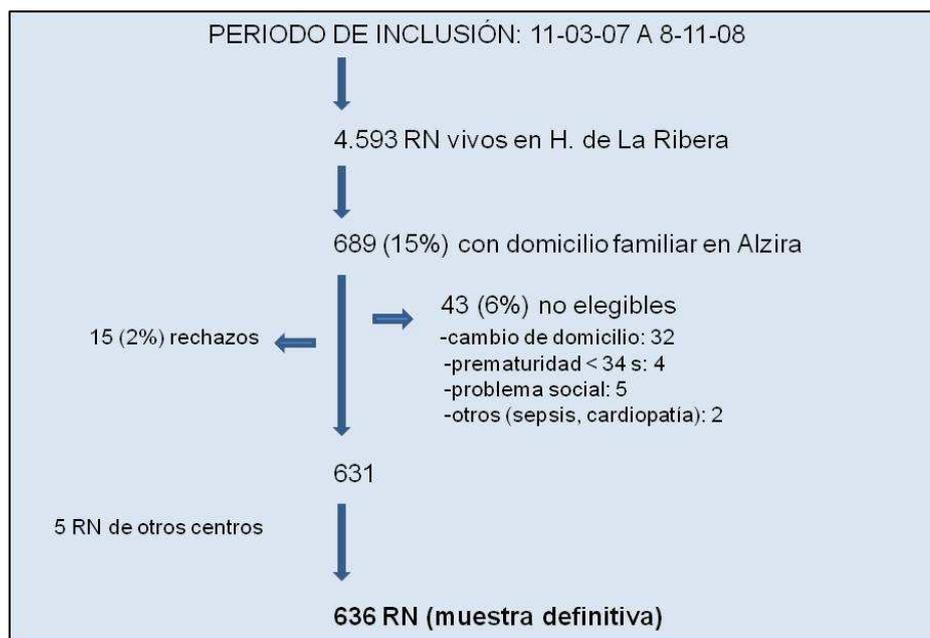


Figura 5 . Proceso de inclusión de los pacientes.

4.1.2. CARACTERÍSTICAS BASALES

Las principales características de la población al inicio del estudio se resumen en la Tabla 4.

La distribución de los pacientes según el trimestre de nacimiento fue relativamente homogénea, con un ligero predominio de nacimientos en el tercer trimestre del año.

En cuanto a la etnia y procedencia geográfica, los niños de madres inmigrantes han supuesto una cuarta parte del total de la muestra, y el 4% de los niños es de etnia gitana. Los inmigrantes proceden en su mayoría de países de Europa del Este (52%), seguido en igual proporción por Latinoamérica y países del Magreb (21%), y a más distancia por otros países de Asia (4%) y África (2%).

El 66% de los recién nacidos recibía lactancia materna en el momento del alta de la maternidad, con un porcentaje significativamente mayor en los hijos de madres inmigrantes (85 vs 54%; $p < 0,001$). A los 3 meses de vida apenas la mitad de los niños recibía lactancia materna, manteniéndose el predominio en los hijos de inmigrantes (64,5 vs 41%, $p < 0,001$).

El porcentaje de niños con hermanos mayores fue del 45%, y el 9% tenía más de un hermano.

Respecto al nivel educacional de los padres, predominan los niveles intermedios, con estudios primarios o secundarios. Una pequeña minoría no tiene estudios, y una cuarta parte tiene estudios universitarios. El nivel de estudios en su globalidad es inferior en los inmigrantes ($p < 0.001$) (Figura 6).

El 47% de los padres y el 28% de las madres fumaban en el momento del nacimiento de sus hijos. Solo un 4% de las madres había dejado de fumar durante el embarazo. El tabaquismo era mayor en los estratos sociales más bajos para ambos sexos ($p < 0.001$). (Figura 7).

Respecto a los antecedentes de asma y atopia, incluyendo en la atopia tanto la dermatitis atópica como la rinitis alérgica, se observó que casi una cuarta parte de los niños tiene antecedentes en algún miembro de la familia de una u otra condición. Para el caso del asma el antecedente principal son los hermanos mayores -casi el 13%-, y para el caso de la atopia son las madres, con un 10% de afectadas (Figura 8).

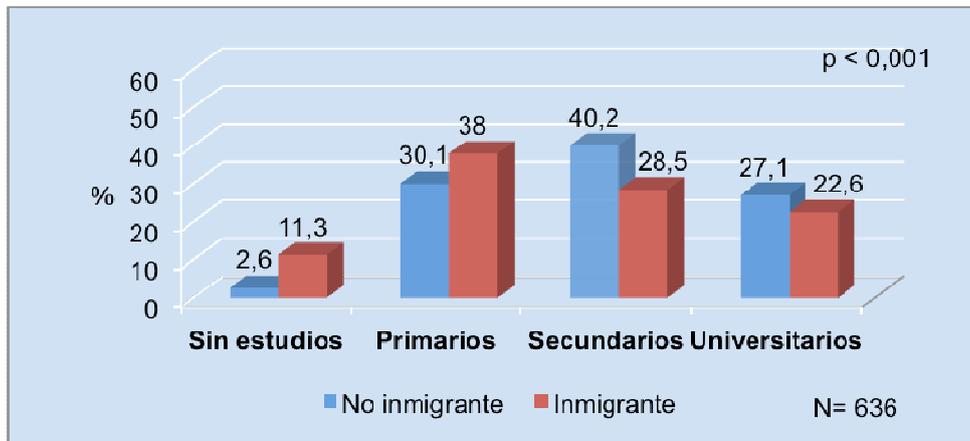


Figura 6 . Nivel socio-económico en inmigrantes y no inmigrantes.

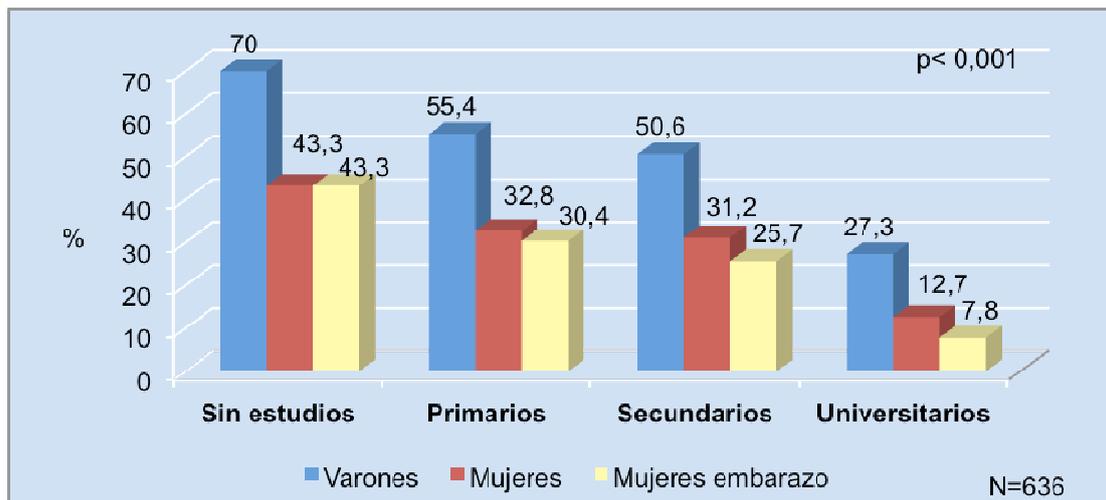


Figura 7. Tabaquismo según nivel socio-económico.

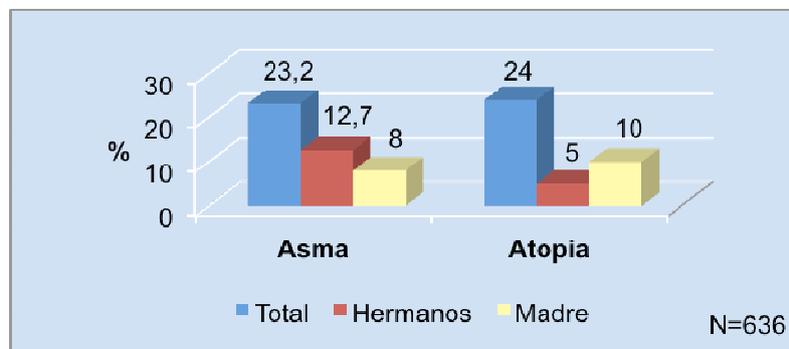


Figura 8. Antecedentes familiares de asma y atopia.

Tabla 4. Características basales de los participantes en la cohorte.

| Características basales | |
|---|---------------------|
| Variable | Mediana (intervalo) |
| Edad gestacional (semanas) | 39 (34-43) |
| Peso al nacimiento (gramos) | 3.250 (1.530-4.670) |
| Edad materna (años) | 30 (16-45) |
| | N (%) |
| Sexo Femenino | 306 (48,1) |
| Trimestre de nacimiento | |
| Enero-marzo | 125 (19,7) |
| Abril-junio | 157 (24,7) |
| Julio-septiembre | 200 (31,4) |
| Octubre-diciembre | 154 (24,2) |
| Lactancia materna \geq 3 meses | 293 (47) |
| Parto gemelar | 24 (3,8) |
| Nivel de estudios padres | |
| Universitarios | 165 (25,9) |
| Secundarios | 237 (37,3) |
| Primarios | 204 (32,1) |
| Sin estudios | 30 (4,7) |
| Hijo de inmigrantes | 168 (26,4) |
| Antecedentes familiares de asma | |
| Total | 147 (23,2) |
| Hermanos | 81 (12,7) |
| Antecedentes familiares de atopía (rinitis y/o dermatitis atópica) | 152 (24,0) |
| Hermanos mayores | 286 (45,0) |
| Tabaquismo durante el embarazo | 149 (23,4) |

4.1.3 EXPOSICIÓN A FACTORES AMBIENTALES, SENSIBILIZACIÓN A ALÉRGENOS Y DERMATITIS ATÓPICA.

El 45,5% de los niños había estado expuesto al humo del tabaco entre los 3 y los 6 años, mientras que el 38,1% había convivido con mascotas en su domicilio en este periodo (Tabla 5).

En el primer año de vida el 42% de los niños había recibido antibióticos (AB) al menos en una ocasión. A los dos años de vida el porcentaje de participantes que había consumido AB alguna vez fue del 77% (Figuras 9 y 10).

Las pruebas cutáneas se han llevado a cabo en 184 participantes (31%) a los 6 años. En 50 casos (27.2%) han sido positivas. Los alérgenos que con mayor frecuencia han producido sensibilización han sido los ácaros del polvo (54%), el polen del olivo (26%) y el hongo *Alternaria* (22%), seguido en menor proporción del epitelio de perro y gato, polen de ciprés y otros pólenes (Tabla 6).

Por último, el porcentaje de niños que ha sido diagnosticado por un médico de dermatitis atópica ha sido del 21,5% en esta tercera fase (Tabla 5).

Tabla 5. Exposición a factores ambientales y dermatitis atópica durante el seguimiento.

| Factor de riesgo | N (%) |
|---|------------|
| Exposición a tabaco | |
| 0-3 años | 246 (50,3) |
| 3-6 años | 232 (45,5) |
| Mascotas en domicilio | |
| 0-3 años | 127 (25,8) |
| 3-6 años | 177 (38,1) |
| Asistencia a guardería los primeros 18 meses | 171 (37,4) |
| Dermatitis atópica | |
| 0-3 años | 128 (21,6) |
| 3-6 años | 127 (21,5) |

4.1.4. RESPUESTA A LOS CUESTIONARIOS

El grado de colaboración, basado en la respuesta a los cuestionarios remitidos por correo, ha disminuido progresivamente a lo largo de las diferentes fases del estudio. A los 6 años, se obtuvo respuesta de apenas una cuarta parte de los encuestados (Figura 11). Hubo, por tanto, que recurrir a la encuesta telefónica en la mayoría de los casos.

4.2 PREVALENCIA DE ASMA E INCIDENCIA DE BRONQUITIS SIBILANTES.

4.2.1 PREVALENCIA DE ASMA

La prevalencia de asma a los 6 años ha sido del 12,8% (76 casos), con un discreto predominio en las niñas (13,2%) respecto a los niños (12,3%).

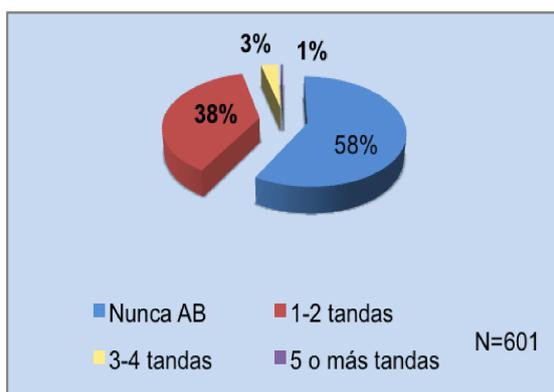


Figura 9. Consumo de antibióticos (AB) en el primer año de vida.

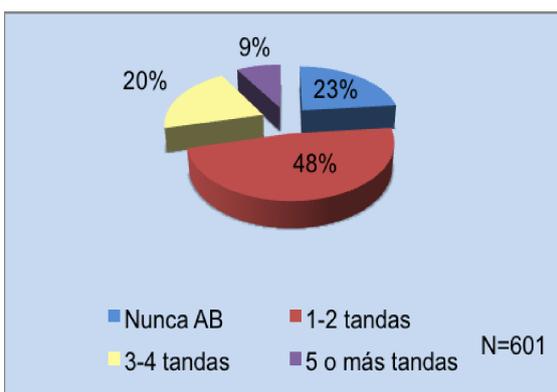


Figura 10. Consumo de antibióticos (AB) a los 2 años de vida .

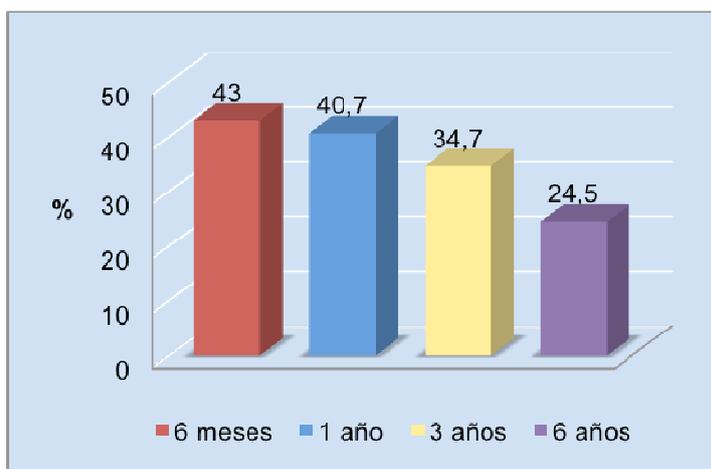


Figura 11. Grado de colaboración según respuesta a los cuestionarios.

4.2.2. INCIDENCIA ANUAL DE BRONQUITIS SIBILANTES

La incidencia anual de BS ha ido progresivamente en descenso en las diferentes etapas del estudio. La Figura 12 refleja que este descenso ha sido más acusado durante los primeros 3 años de vida, pasando del 36,3% en el primer año, al 16% en el tercer año.

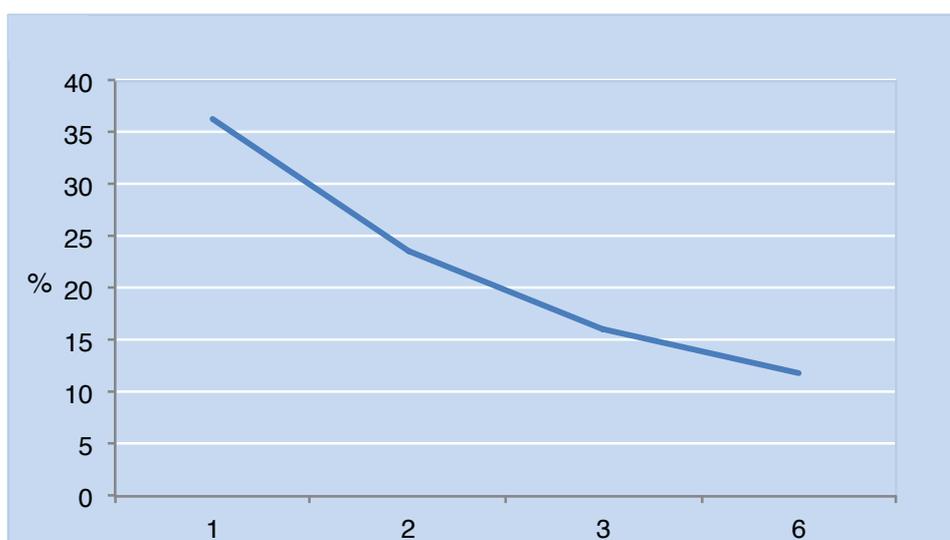


Figura 12. Incidencia anual de bronquitis sibilantes por edad (años)

4.2.3 INCIDENCIA ACUMULADA DE BRONQUITIS SIBILANTES Y BRONQUITIS SIBILANTES RECURRENTE.

La figura 13 muestra la incidencia acumulada de BS (al menos 1 episodio) y BS recurrentes (3 o más episodios) en las diferentes fases del estudio. Se observa un importante aumento en la incidencia de BS y en la de BS recurrentes hasta el tercer año de vida. A partir de los 3 años, los casos nuevos disminuyen y la incidencia acumulada tiende a estabilizarse. Hay que destacar que a los 6 años más de una tercera parte de la población (208 casos) ha presentado 3 o más episodios de BS, y casi 2 terceras partes ha presentado al menos un episodio de BS.

4.3 DISTRIBUCIÓN POR FENOTIPOS DE SIBILANCIAS.

Siguiendo la clasificación del grupo de Tucson, el 37% de los participantes no presentó ningún episodio de BS durante los 6 años de seguimiento. Una tercera parte los presentó solo hasta los 3 años (sibiladores transitorios), y casi una cuarta parte lo hizo antes y después de los 3 años (sibiladores persistentes). El 6,2% debutó después de los 3 años (sibiladores tardíos) (Figura 14).

La tabla 6 muestra el porcentaje de pruebas cutáneas positivas en cada fenotipo. El fenotipo con mayor proporción de sensibilizados a neuroalergenos fue el de los sibiladores tardíos, seguido de cerca por los sibiladores persistentes. Por otro lado, la prueba cutánea fue positiva en una cuarta parte de los sibiladores transitorios y en un 13,3% de los que nunca habían presentado BS.

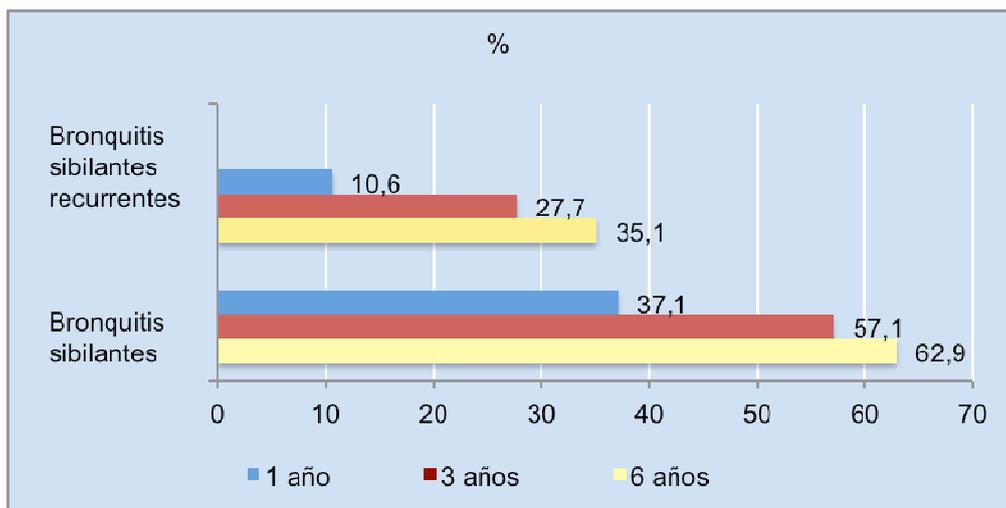


Figura 13. Incidencia acumulada de bronquitis sibilantes recurrentes y bronquitis sibilantes al 1, 3 y 6 años.

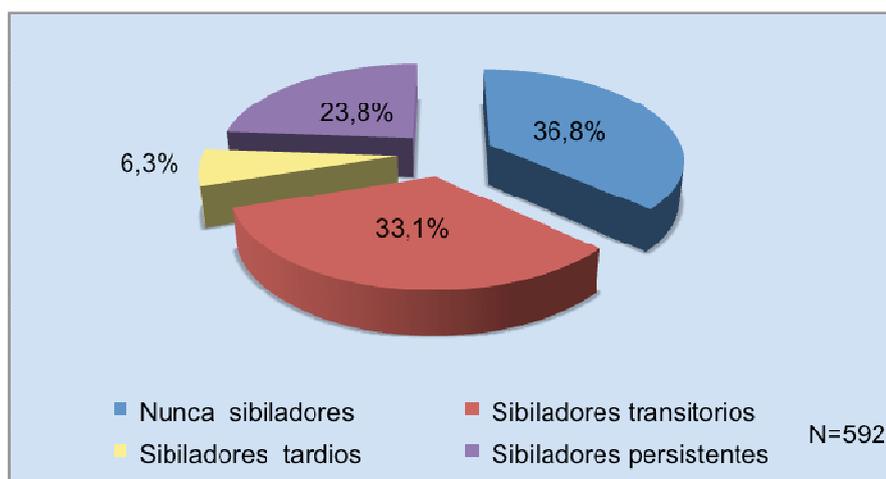


Figura 14. Distribución de fenotipos según la clasificación de Tucson .

Tabla 6. Resultados de los test cutáneos realizados a los 6 años en los diferentes fenotipos de sibilancias.

| Fenotipo (N) | Test cutáneos | Positivos N (%) |
|--------------------------------|---------------|-----------------|
| No sibiladores (218) | 60 | 8 (13,3) |
| Sibiladores transitorios (198) | 54 | 14 (25,9) |
| Sibiladores tardíos (37) | 17 | 7 (41,2) |
| Sibiladores persistentes (141) | 53 | 21 (40,4) |

4.4. REPERCUSIONES DE LAS BRONQUITIS SIBILANTES Y DEL ASMA DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO

4.4.1. Repercusiones en el total de la cohorte.

Durante los primeros 3 años de edad, más de una cuarta parte de los niños precisó atención en urgencias por episodios de BS. El 22% recibió tratamiento corticoideo sistémico y el 6,2% precisó hospitalización. Menos del 1% del total ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (Figura 15).

Entre los 3 y los 6 años, las necesidades de asistencia sanitaria han disminuido notoriamente. Las visitas a urgencias se redujeron en más de la mitad, solo el 1% requirió ingreso hospitalario y ningún paciente ha sido derivado a la UCIP (Figura 16).

4.4.2. Repercusiones en el conjunto de niños con bronquitis sibilantes recurrentes y con diagnóstico de asma.

Entre los 3 y los 6 años, el 22% de los niños con BS recurrentes recibió corticoides sistémicos, una tercera parte precisó atención en urgencias y un 3% ingreso hospitalario. El 21% de estos niños recibió tratamiento preventivo de las exacerbaciones durante un periodo igual o mayor de 3 meses. Los fármacos más empleados fueron los GCI (glucocorticoides inhalados) a dosis bajas o medias (<400 mcg/día), los antileucotrienos (ALT) y, en último lugar, los GCI a dosis altas (≥ 400 mcg/día), o la combinación de dos fármacos antiasmáticos (Figuras 17 y 19).

Por otro lado, casi la mitad de los niños diagnosticados de asma necesitó corticoides sistémicos, el 60,5% acudió al servicio de urgencias y el 6,6% precisó hospitalización por exacerbaciones asmáticas.

De ellos, el 46% precisó algún tratamiento preventivo durante más de 3 meses. Los fármacos más empleados fueron de nuevo los GCI a dosis bajas o medias (<400 mcg/día), seguido en esta ocasión por los GCI a dosis altas (≥ 400 mcg/día) o la combinación de dos fármacos antiasmáticos y, en último lugar, por los ALT (Figura 19).

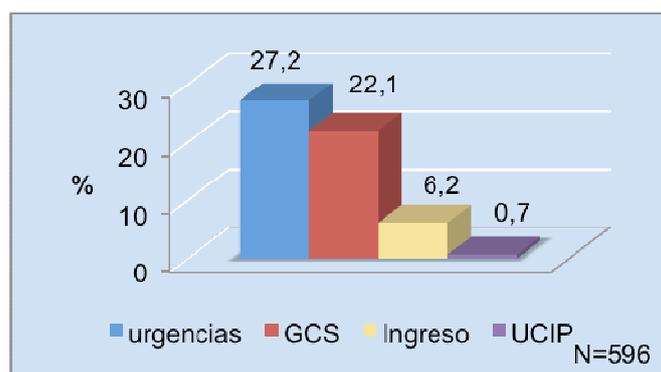


Figura 15. Repercusión de las bronquitis sibilantes en los primeros 3 años. GCS: glucocorticoides sistémicos. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

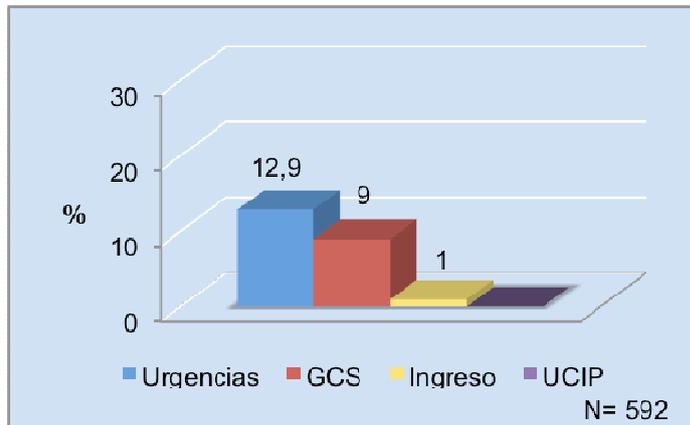


Figura 16. Repercusión de las bronquitis sibilantes entre los 3 y 6 años. GCS: glucocorticoides sistémicos. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

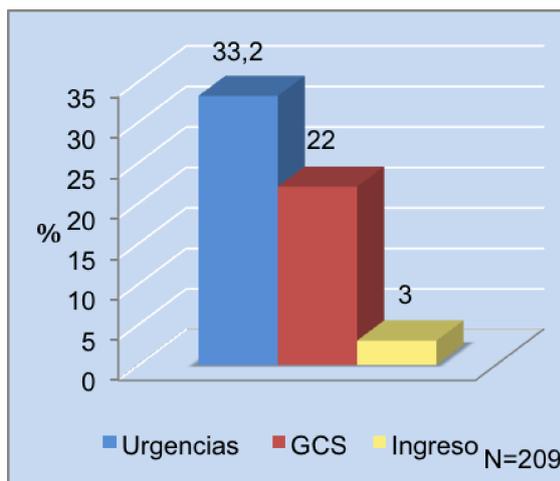


Figura 17. Repercusión de las bronquitis sibilantes recurrentes entre los 3 y 6 años. GCS: glucocorticoides sistémicos.

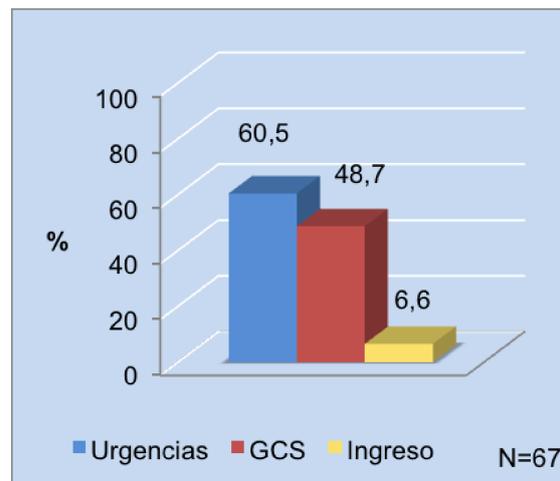


Figura 18. Repercusión de las Exacerbaciones en niños con asma a los 6 años entre los 3 y los 6 años. GCS: glucocorticoides sistémicos.

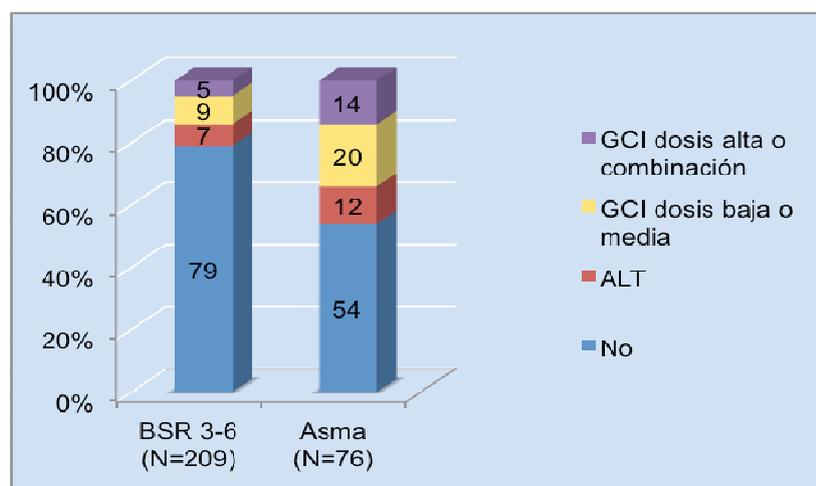


Figura 19. Tratamiento preventivo en niños con bronquitis sibilantes recurrentes (BSR) entre los 3 y 6 años y en niños diagnosticados de asma a los 6 años.
 ALT: Antileucotrienos. GCI: Glucocorticoides inhalados. Dosis baja: <200 mcg/día. Dosis media: 200-400 mcg/día. Dosis alta: >400 mcg/día.

4.5. FACTORES DE RIESGO DE ASMA A LOS 6 AÑOS

4.5.1 ANÁLISIS BIVARIANTE

Se produjeron 44 pérdidas de seguimiento, lo que supone un 6,9% del total de la muestra. El 48,8% de las pérdidas fueron debidas a cambios de población, el 48,8% a la ausencia de datos en los archivos informáticos y a la imposibilidad de localizar telefónicamente a los participantes, y el 4,6% a rechazo por parte de los padres a seguir participando.

En la Tabla 7 queda resumido el análisis bivariante para valorar la asociación entre las variables a estudio y la presencia de asma durante el sexto año de vida.

Aquellos participantes que habían sido prematuros tardíos (nacidos entre la semana 34⁰ y 36⁶ de gestación) presentaron un riesgo de asma significativamente mayor, tomando como grupo de referencia a los nacidos a partir de las 37 semanas de gestación (Tabla 7).

El antecedente paterno y/o materno de asma, el diagnóstico médico de dermatitis atópica entre los 3 y los 6 años y la sensibilización a neuroalérgenos aumentaron de forma significativa el riesgo de asma (Tabla 7).

La exposición al humo del tabaco (tanto por parte del padre, como de la madre u otro conviviente) entre los 3 y los 6 años de vida, se asoció con mayor riesgo de asma, aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 7).

En análisis demostró que haber presentado 3 o más episodios de BS durante el primer año o los 3 primeros años, se asocia con mayor riesgo de presentar asma a los 6. Asimismo, haber presentado al menos 1 episodio de BS en los 2 primeros años, o haber ingresado en el hospital por este motivo durante los 3 primeros años de vida, aumenta significativamente el riesgo de padecer asma a los 6 años (Tabla 7).

Tabla 7. Factores asociados a aparición de asma los 6 años. Análisis bivariante.

| Factores de riesgo | N | OR | IC 95% | P |
|---|-----|-----|------------------------|------|
| Sexo | 592 | 1 | Referencia 0,7-1,7 | 0,8 |
| Femenino | | 1,1 | | |
| Edad gestacional (semanas) | 592 | 1 | Referencia 1,1- 4,5 | 0,02 |
| A término | | 2,2 | | |
| Peso al nacimiento (gr) | 592 | 1 | Referencia 0,8- 4,0 | 0,2 |
| ≥ 2.501 | | 1,8 | | |
| Lactancia materna ≥ 3m | 591 | 1 | Referencia 0,5-1,4 | 0,5 |
| No | | 0,9 | | |
| Tabaquismo durante gestación | 592 | 1 | Referencia 0,9-2,6 | 0,1 |
| No | | 1,5 | | |
| Exposición al tabaco entre los 3-6 años | 511 | 1 | Referencia 0,9-2,4 | 0,1 |
| No | | 1,5 | | |
| Mascotas en domicilio entre los 3-6 años | 456 | 1 | Referencia 0,4-1,3 | 0,3 |
| No | | 0,7 | | |
| Mascotas en domicilio al año | 568 | 1 | Referencia 0,7-2,1 | 0,4 |
| No | | 1,2 | | |
| Guardería antes de los 18 meses | 487 | 1 | Referencia 0,8-3,4 | 0,1 |
| No | | 1,7 | | |
| Tandas de antibióticos en el primer año | 580 | 1 | Referencia 0,4-24,9 | 0,2 |
| <3 | | 3,3 | | |
| ≥3 | | 3,9 | | |
| Puntuación de infecciones en el primer año | 579 | 1 | Referencia 0,1-2,9 | 0,5 |
| <3 | | 0,6 | | |
| ≥3 | | 1,3 | | |
| Puntuación de infecciones a los 2 años | 579 | 1 | Referencia 0,0 | 0,9 |
| <3 | | 0,0 | | |
| ≥3 | | 1,2 | | |
| Tandas de antibióticos a los 2 años | 580 | 1 | Referencia 0,6-2,1 | 0,8 |
| <3 | | 1,1 | | |
| ≥3 | | 0,8 | | |
| Ratio antibióticos/infecciones | 567 | 1 | Referencia 0,7-2,2 | 0,4 |
| <2 | | 1,3 | | |
| Hermanos mayores | 592 | 1 | Referencia 0,4-1,2 | 0,2 |
| No | | 0,7 | | |
| Edad de la madre | 592 | 1 | Referencia 0,3-6,1 | 0,6 |
| ≥ 25 años | | 1,4 | | |
| 20-24 años | | 1,1 | | |
| Nivel de estudios de los padres | 592 | 1 | Referencia 0,1-1,1 | 0,07 |
| Universitarios | | 0,4 | | |
| Secundarios | | 0,4 | | |
| Primarios | | 0,4 | | |
| Hijo de inmigrante | 592 | 1 | Referencia 0,6-1,8 | 0,9 |
| No | | 1,0 | | |

| Factores de riesgo | N | OR | IC 95% | P |
|---|-----|-----|------------|--------|
| Asma en la madre | 592 | 1 | Referencia | |
| No | | 2,1 | 1,0-4,4 | 0,04 |
| Asma en hermanos | 592 | 1 | Referencia | |
| No | | 1,0 | 0,5-2,1 | 0,9 |
| Asma en el padre | 592 | 1 | Referencia | |
| No | | 1,8 | 0,7-4,7 | 0,2 |
| Antecedente cualquier familiar de asma | 592 | 1 | Referencia | |
| No | | 2,1 | 1,1-3,8 | 0,02 |
| Atopia en la madre | 592 | 1 | Referencia | |
| No | | 1,5 | 0,8-3,1 | 0,2 |
| Atopia en el padre | 592 | 1 | Referencia | |
| No | | 1,4 | 0,7-2,6 | 0,3 |
| <u>Datos atopia en el niño</u> | | | | |
| Sensibilizado (<i>prick</i>) | 183 | 1 | Referencia | |
| No | | 3,3 | 1,6-6,8 | 0,02 |
| Dermatitis atópica entre los 3-6 años | 566 | 1 | Referencia | |
| No | | 2,1 | 1,2-3,5 | <0,01 |
| Dermatitis atópica a los 3 años | 584 | 1 | Referencia | |
| No | | 1,5 | 0,8-2,5 | 0,2 |
| <u>Repercusión</u> | | | | |
| BS al año | 592 | 1 | Referencia | |
| No | | 1,8 | 1,1-2,9 | <0,01 |
| BS a los 2 años | 592 | 1 | Referencia | |
| No | | 2,9 | 1,7-5,1 | <0,001 |
| Grupo de sibilancias al año | 592 | 1 | Referencia | |
| Grupo 0 | | 1,4 | 0,8-2,5 | 0,2 |
| Grupo 1 | | 2,8 | 1,4-5,4 | <0,01 |
| Grupo de sibilancias a los 3 años | 592 | 1 | Referencia | |
| Grupo 0 | | 2,1 | 1,0-4,2 | 0,04 |
| Grupo 1 | | 5,2 | 2,8-9,8 | <0,001 |
| Ingreso al año | 592 | 1 | Referencia | |
| No | | 2,3 | 1,0-5,3 | 0,05 |
| Ingreso a los 3 años | 591 | 1 | Referencia | |
| No | | 4,8 | 2,4-9,9 | <0,001 |

BS: bronquitis sibilantes. IC: Intervalo de Confianza. OR: Odds Ratio.
Grupo 0: nunca han presentado bronquitis sibilantes.
Grupo1: ≤ 2 episodios de bronquitis sibilantes.
Grupo 2: 3 o más episodios de bronquitis sibilantes.

4.5.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El modelo con una mayor capacidad predictiva, fue el que incluyó las variables “prematureo tardío”, “dermatitis atópica entre los 3-6 años”, “presencia de al menos un episodio de sibilancias en el primer año de vida”, y “antecedentes de asma en la madre y/o el padre” (Tabla 8). Todas ellas se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de asma a los 6 años de edad. La Figura 20 representa mediante una gráfica tipo “forest plot” el papel de cada uno de los factores de riesgo analizados en el citado modelo. Se ha calculado la fracción atribuible en la población (AFp) de las variables “prematureo tardío” y “BS en el primer año”, como únicos factores del modelo que pueden considerarse potencialmente modificables. Su valor ha resultado ser del 7,7% para el prematureo tardío (IC 95%: 0-16,5) y del 20% para las BS en el primer año (IC 95%: 7,11-35,55). Esto significa que la condición de prematureo tardío es responsable de un 7,7% de los casos de asma de nuestra población, y padecer al menos un episodio de BS en el primer año es responsable del 20% de estos casos. Dicho de otro modo, que si se evitara el parto prematureo se reducirían los casos de asma en un 7,7%, y si pudieran prevenirse todos los episodios de BS en el primer año, la reducción de los casos de asma a los 6 años sería del 20%.

La variable “grupo de sibilancias durante el primer año de edad”, con 3 categorías (0: ningún episodio; 1: menos de 2 episodios; 2: 3 o más episodios), se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de asma en el modelo multivariante reflejado en la Tabla 9.

Por último, la variable “ingreso hospitalario durante los 3 primeros años de edad”, también se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de asma a los 6 años en el modelo representado en la Tabla 10.

Estas 2 últimas variables fueron analizadas en modelos diferentes por la correlación entre ellas, o con alguna de las variables incluidas en el primer modelo

Tabla 8. Factores asociados con asma a los 6 años. Análisis de regresión logística.

| Factores de riesgo | OR | IC95% | P |
|--|-----|---------|-------|
| Dermatitis atópica entre los 3-6 años | 2,1 | 1,2-3,5 | 0,008 |
| Bronquitis sibilantes el primer año | 1,8 | 1,1-2,9 | 0,02 |
| Prematuro tardío | 2,5 | 1,2-5,1 | 0,01 |
| Antecedente de asma | 2,2 | 1,2-4,1 | 0,02 |

IC: Intervalo de Confianza. BS: Bronquitis Sibilantes. OR: Odds ratio.

Tabla 9. Factores asociados a aparición de asma los 6 años. Análisis de regresión logística.

| Factores de riesgo | OR | IC95% | P |
|------------------------------------|-----|---------|-------|
| Prematuro tardío | 2,2 | 0-4,4 | 0,034 |
| Dermatitis atópica 3-6 años | 2,1 | 1,2-3,5 | 0,007 |
| Grupo de sibilancias | | | 0,017 |
| Grupo 1 | 1,5 | 0,8-2,6 | 0,16 |
| Grupo 2 | 2,6 | 1,3-5,2 | 0,005 |

Grupo1: menos de 3 episodios de bronquitis sibilantes en el primer año de vida. Grupo 2: 3 o más episodios de bronquitis sibilantes en el primer año de vida. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

Tabla 10. Factores asociados a aparición de asma a los 6 años. Análisis de regresión logística.

| Factores de riesgo | OR | IC 95% | P |
|---|-----|----------|---------|
| Hermanos mayores | 0,6 | 0,4-1,1 | 0,1 |
| Hospitalización en los 3 primeros años | 4,9 | 2,3-10,5 | < 0,001 |
| Dermatitis atópica 3-6 años | 2,2 | 1,2-3,7 | 0,006 |
| Prematuro tardío | 2,2 | 1,1-4,5 | 0,03 |

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de Confianza.

A partir del modelo de mayor capacidad predictiva (Tabla 8), se ha creado un índice pronóstico que permite estimar, según las diferentes combinaciones de las variables, el riesgo de asma a los 6 años (Tabla 11). Este índice expresa el RR

resultante de la combinación de los diferentes factores de riesgo, sobre una referencia en la que ningún factor de riesgo está presente.

Tabla 11. Índice pronóstico de asma a los 6 años, que resulta de la combinación de los factores de riesgo asociados respecto a la combinación de referencia.

| Índice pronóstico de asma | | | | |
|---------------------------|--|------------------|---|------------|
| Antecedente de asma | Algún episodio de BS durante el primer año | Prematuro tardío | Dermatitis atópica entre los 3 y 6 años | RR |
| No | No | No | No | Referencia |
| | | | Si | 1,92 |
| | | Si | No | 2,26 |
| | | | Si | 4,01 |
| | Si | No | No | 1,70 |
| | | | Si | 3,13 |
| | | Si | No | 3,62 |
| | | | Si | 5,92 |
| Si | No | No | No | 2,01 |
| | | | Si | 3,63 |
| | | Si | No | 4,17 |
| | Si | No | No | 3,26 |
| | | | Si | 5,45 |
| | | Si | No | 6,11 |

RR: riesgo relativo. BS: bronquitis sibilante.

5. DISCUSIÓN

5.1. PREVALENCIA DE ASMA

La prevalencia de asma en los escolares de 6 años de la población de Alzira ha sido del 12,8% (13,2% en niñas y 12,3% en niños). Esta cifra supera el promedio global registrado en el estudio ISAAC en 2002 en niños de 6-7 años (11,5%), así como la media europea y española, ambas en torno al 10%.^{12,36}

5.1.1. COMPARACIÓN CON OTRAS COHORTES DE NACIMIENTO

La prevalencia de asma en nuestra población es superior a la de otros estudios similares (mediana 11,1%; intervalo: 8-22%) (Tabla 12). No obstante, es difícil hacer una estimación global combinando los resultados de diversos estudios debido a las diferencias en su metodología. La Tabla 12 muestra la prevalencia de asma encontrada en diferentes estudios de cohortes de nacimiento sobre población general a la edad escolar, y las principales diferencias en el diseño de cada uno de ellos respecto a nuestro estudio, que podrían haber influido en la disparidad de los resultados encontrados.

La cohorte que registró la prevalencia más elevada fue la australiana (22%); sin embargo, también fue la que reclutó a la menor población (117 participantes).²⁸

Todos los estudios longitudinales reflejados en la tabla definieron como caso de asma haber presentado al menos un episodio de “pitos” o “silbidos en el pecho” durante los 12 meses previos, tal como hicieron los investigadores del grupo ISAAC¹⁰. En algunos estudios^{23,32} el niño debía haber sido diagnosticado de asma por un médico alguna vez para cumplir criterios de caso, y haber presentado sibilancias o recibido medicación antiasmática el año previo. Otros estudios^{24,29} definieron asma si además de haber padecido BS durante el sexto año de vida, el niño había sufrido algún otro episodio en los años previos.

En nuestro estudio se registraba si el niño había sido diagnosticado de asma por un médico (Anexo 10), aunque no fue un requisito para la definición de caso. Consideramos que es preferible el diagnóstico basado en la existencia de episodios de BS -al menos uno en el último año-, debido a la variabilidad existente entre los profesionales a la hora de definir el asma a estas edades.

En cuanto a la fuente de información, la mayoría de los estudios prospectivos se han basado en cuestionarios en los que se preguntaba a los padres si su hijo/a había presentado “pitos” o “silbidos en el pecho”. Muy pocos estudios han recurrido a la información procedente de la historia clínica.^{22,23} Hasta donde tenemos constancia, el estudio RESPIR es el primer estudio prospectivo llevado a cabo en nuestro país en el que el diagnóstico de los episodios de BS se ha contrastado con lo reflejado en la historia clínica del paciente, con la ventaja añadida de disponer de los datos de atención primaria y hospitalaria. A nuestro juicio, el diagnóstico de BS es más preciso de este modo, si se compara con el establecido a partir de los cuestionarios realizados a los padres, bien sea por escrito o a través de entrevistas personales. Debemos destacar las ventajas que ha supuesto el acceso a la historia clínica electrónica del paciente, con la posibilidad de disponer de los datos de atención primaria y hospitalaria de forma simultánea desde el mismo centro de trabajo.

En comparación con el estudio longitudinal realizado en nuestro país (cohorte AMICS-Barcelona), la prevalencia observada en nuestro estudio fue discretamente menor (12,8% vs 13,8%).^{19,20}

La mayoría de los estudios de cohortes referidos se llevaron a cabo en zonas urbanas. Algunos estudios incluyeron además zonas rurales.^{20,29,34} Podría haber influido en la menor prevalencia registrada en estos estudios el hecho de que la frecuencia de algunos tipos de asma sea mayor en el medio urbano que en el rural.^{137,138}

La prevalencia de asma en el estudio ProjectViva se determinó a una edad más tardía, concretamente entre los 7-10 años.^{23,32} Se ha demostrado que, en una misma cohorte, el diagnóstico médico de asma es más frecuente al aumentar la

edad de la población estudiada.^{42,139} Esto podría justificar en parte la elevada prevalencia reflejada en dicho estudio.

Por otro lado, aunque la mayoría de estudios excluyen a RN patológicos, no todos especifican claramente los criterios de exclusión.²²

5.1.2. COMPARACIÓN CON ESTUDIOS TRANSVERSALES NACIONALES

En la población española incluida en la fase III del estudio ISAAC (2002-2003), la prevalencia de asma fue del 10,7% en niños y del 8,2% en niñas, sobre un total de 3.398 escolares de 6-7 años. La prevalencia global en la ciudad de Valencia fue del 9,3%, en 312 niños procedentes de varios centros escolares pertenecientes al área de un hospital.^{35,36}

En un estudio llevado a cabo en 2007 en la Comunidad Autónoma de Galicia, la prevalencia global de asma a esta edad fue del 13,6%³⁷. En el estudio ISAAC la prevalencia fue más elevada en A Coruña (12,9%), que en el resto de España.³⁶

La prevalencia de asma en Valencia en la fase I del estudio ISAAC, llevada a cabo en 1994-95 con idéntica metodología que en la fase III, fue del 6,2%. Esto supone un aumento absoluto del 3,1% en 8 años.

Aunque debemos ser cautelosos al comparar datos de estudios realizados con diseños y poblaciones diferentes, cabe resaltar el aumento progresivo en la prevalencia de asma detectado en el escolar de 6-7 años en las dos últimas décadas en diferentes ciudades de nuestra Comunidad.^{35,36} (Figura 21)

Tabla 12. Prevalencia de asma a los 6 años de vida en las diferentes poblaciones de los estudios de cohortes de nacimiento. Diferencias respecto al estudio RESPIR.

| Estudio Autor principal Periodo nacimiento | País | N | Prev (%) | Definición de asma | Población |
|--|--|-------------------|---------------------|--|---|
| RESPIR 2007-2008 | España (Alzira, Valencia) | 593 | 12,8 | Al menos un episodio de "pitos o silbidos" en el pecho el año previo. A partir de historia clínica hospitalaria y del centro de atención primaria. Y de cuestionario o entrevista los padres. | Se incluyó, tras el nacimiento, a todos los RN de una población urbana. Excluidos RN pretérmino <34SG o peso <1500 VM más de 48h, enfermedad grave, malformaciones mayores y/o cromosomopatías y cambios de población. Unicéntrico. Hospital Universitario. |
| AMICS Torrent et al ¹⁹ 1997-1998 1996-1997 1995-1996 | España (Menorca) (Barcelona) Reino Unido (Ashford) | 481 311 604 | 8,5 13,8 17,8 | Al menos, un episodio al año previo de pitos o silbidos en el pecho sin ruidos respiratorios de nariz. A partir de cuestionarios anuales a los padres. | Selección prenatal. Menorca: mixto (urbano y rural), Barcelona y Ashford urbanas. Ashford y Menorca: unicéntrico. Barcelona: multicéntrico. Reclutamiento en hospital. |
| ALSPAC Henderson et al ²¹ 1991-1992 | Reino Unido | 6265 | 15 | Al menos, un episodio de "pitos o silbidos" en el pecho el año previo. A partir de cuestionario anual a los padres, profesores y de datos de la historia clínica hospitalaria. | Seleccionaron a las madres gestantes de una área geográfica (urbana y rural) con fecha de parto en un periodo determinado. Todos los RN eran elegibles. Multicéntrico. |
| CAS-III Cole Johnson et al ²³ 1983-1985 | EE.UU. | 427 | 10 | Definición de caso si ha sido diagnosticado por un médico de asma alguna vez y ha presentado pitos o silbidos o ha precisado medicación antiastmática el año previo. Encuesta telefónica o a domicilio y datos de la historia clínica. | Seleccionan a las madres gestantes de más de 18 años. Solo incluyeron a un RN por familia. Medio suburbano. Excluyeron a prematuros menores de 36 SG o a los RN que precisaran UCIN. Multicéntrico. Objetivo: determinantes ambientales de alergia. |
| ECUAVIDA Cooper et al ²⁴ 2005-2009 | Ecuador | 2404 | 12,6 | Definición de caso por cuestionario a los 5 años se define como episodio de sibilancias en los 12 meses previos, además de haber padecido otro episodio previo en el año anterior o haber sido diagnosticado de asma por la clínica. | Objetivo: estudiar el efecto de la exposición pre y postnatal a helmintos y el desarrollo de atopía. Medio rural. Selección prenatal. Se excluyeron madres menores de 17 años y RN con patología. Los incluyen a los 14 días. Unicéntrico. |
| TCRS Martínez et al ³⁰ 1980-1984 | EEUU | 826 | 9,6 | Al menos un episodio de "pitos o silbidos" en el pecho el año previo. A partir de cuestionario a los padres. | Seleccionaron a las madres durante la gestación y reclutaron a los RN en la maternidad. Excluyeron a aquellos RN que habían padecido malformaciones congénitas mayores, precisado oxígeno o ventilación más de 6 horas, tenían problemas respiratorios, cardiopatía congénita sintomática o enfermedad sistémica grave. |

Tabla 12. Prevalencia de asma a los 6 años de vida en las diferentes poblaciones de los estudios de cohortes de nacimiento. Diferencias respecto al estudio RESPIR (Continuación).

| Estudio Autor principal Periodo nacimiento | País | N | Prev (%) | Definición de asma | Población |
|---|-----------|------|----------|--|--|
| GINI-plus Flexeder et al ²⁵ 1995-1998 | Alemania | 2177 | 9,5 | Al menos, un episodio de "pitos o silbidos" en el pecho el año previo. A partir de cuestionario a los padres. | Selección prenatal en clínicas de Obstetricia. Mixto (urbano y rural). Multicéntrico. Incluyeron a RN a término sanos de más de 2.500 gr menores de 14 días que hubiesen recibido fórmula adaptada antes de incluirlos o incapacidad de los padres para cumplir el protocolo. |
| MAS Lau et al ²⁷ 1990 | Alemania | 939 | 10 | Al menos, un episodio de "pitos o silbidos" en el pecho el año previo. A partir de cuestionario a los padres. | Multicéntrico urbano. Solo incluye hospitales universitarios. Selección al nacimiento en paritorio. Incluyeron a todo RN. |
| PIAF Turner et al ²⁸ 1987-1990 | Australia | 117 | 22 | Al menos, un episodio de "pitos o silbidos" en el pecho el año previo. A partir de cuestionario a los padres a los que se instruyó previamente para conocer las sibilancias. | Excluyeron a los RN que había presentado síntomas respiratorios durante el primer mes de vida o había nacido prematuro. |
| PIAMA-N Savenije et al ²⁹ 1996-1997 | Holanda | 2810 | 8 | Definición: además de 1 episodio de sibilancias el año previo debe haber padecido al menos una bronquitis sibilante alguna vez. A partir de cuestionario anual a los padres. | Eligieron a las madres gestantes sin excluir RN. Multicéntrico mixto (urbano y rural) |
| PROJECT VIVA Sorcillo et al ³² 1999- 2002 | EE.UU. | 1220 | 19 | Definición de caso: diagnóstico médico de asma alguna vez desde el nacimiento más padecer sibilancias en la actualidad o estar recibiendo medicación antiasmática. A partir de cuestionarios a los padres. | Seleccionaron a madres gestantes y reclutaron a los RN en la maternidad a los 3 días de vida. Excluyeron gestaciones múltiples, y prematuros menores de 34 SG. Medio urbano/suburbano. Multicéntrico. |
| LISA plus Flexeder et al ³⁴ 1997-1999 | Alemania | 2177 | 8,5 | Al menos un episodio de "pitos o silbidos" en el pecho el año previo. A partir de cuestionario a los padres. | Seleccionan a las gestantes en Hospitales. Incluyen RN a término sanos |

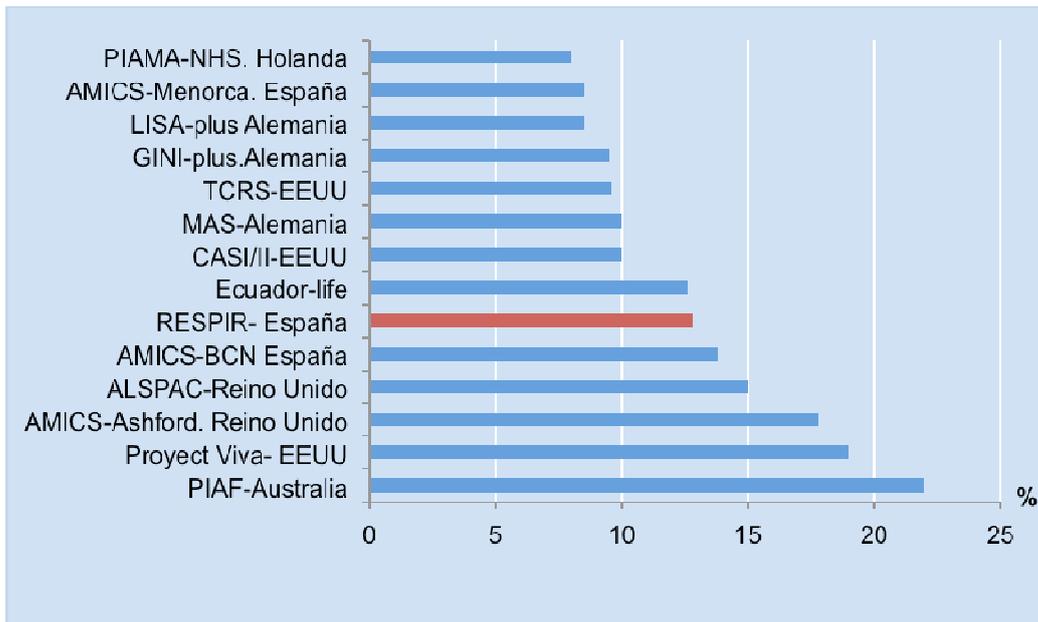


Figura 20. Prevalencia (%) de asma a los 6-7 años en diferentes poblaciones.

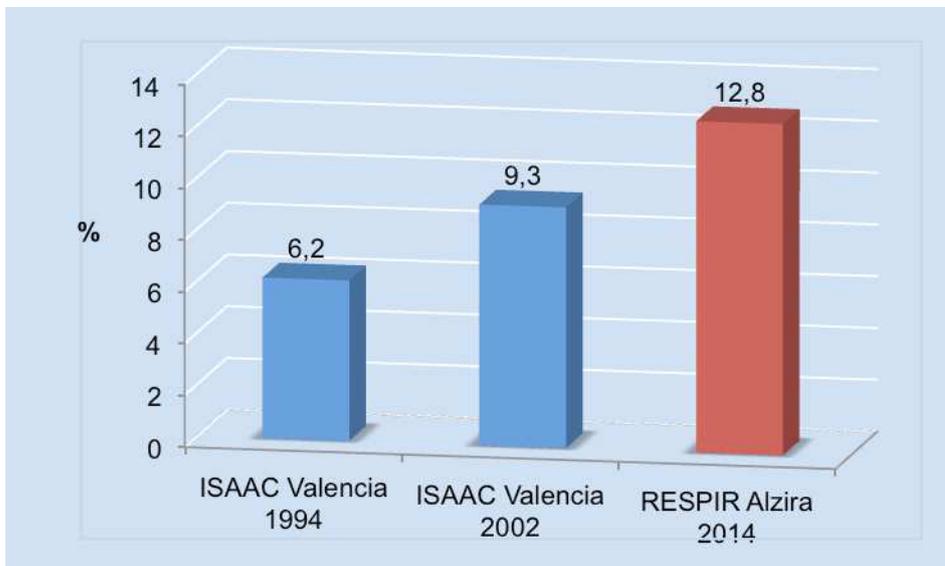


Figura 21. Prevalencia de asma en la Comunidad Valenciana.

5.2. INCIDENCIA ANUAL DE BRONQUITIS SIBILANTES

La incidencia anual de BS descendió progresivamente a lo largo de las diferentes etapas del estudio, fundamentalmente en los 3 primeros años (del 36,3% en el primer año, hasta el 16% a los 3 años) (Figura 12).

La mayor incidencia observada los 2 primeros años, refleja la elevada proporción de niños que padecen el primer episodio de sibilancias desencadenado por una infección vírica en este periodo de su vida. El virus implicado con mayor frecuencia es el virus respiratorio sincitial (VRS), con el que contacta habitualmente el 90% de los menores de 3 años. Durante la primera infección, entre el 25 y el 40% presenta afectación de vías respiratorias inferiores y sibilancias.¹⁴⁰ Estos lactantes podrían tener una mayor predisposición a la obstrucción bronquial al nacer con una peor función pulmonar, lo que se ha demostrado en estudios realizados antes de padecer la primera infección respiratoria.^{16,30} A su vez, la peor función pulmonar se relaciona con la exposición al tabaco, la prematuridad, el sexo varón y la menor edad de la madre.^{41,86}

En el estudio RESPIR no determinamos la función pulmonar ni el agente infeccioso implicado en las BS. Sin embargo, apoya la etiología infecciosa el hecho de que las BS al año de vida se asociaron significativamente con haber nacido en el tercer trimestre del año, haber asistido a la guardería antes del año de vida y tener hermanos mayores.¹³⁴

Los investigadores de la cohorte AMICS-Barcelona, la británica ALSPAC y la alemana MAS observaron la misma tendencia descendente de la incidencia anual de BS.^{20,44,45} Sin embargo en todos estos estudios la incidencia fue menor que la de nuestra población en el primer año (28, 24 y 18%, respectivamente).

A partir del tercer año de vida los casos nuevos disminuyeron considerablemente. En el estudio de Tucson también se observó que, al aumentar la edad del niño, disminuía la resistencia y la distensibilidad de la vía aérea, probablemente por aumento en el tamaño y en la madurez de la pared de sus bronquios y alveolos.⁴¹ Esta mejoría en la función pulmonar reduce el riesgo de padecer BS durante las infecciones

respiratorias a partir de los 3 años.^{16,73} Además, aunque la infección por VRS no genera inmunidad y protege solo parcialmente frente a posteriores reinfecciones, a partir de los 3 años estas infecciones suelen ser más leves y localizadas en las vías respiratorias superiores.¹⁴⁰

En los niños que debutan con BS a partir de los 3 años el principal desencadenante sigue siendo los virus respiratorios, aunque la base atópica comienza a cobrar importancia. Los investigadores de la cohorte de Tucson detectaron unos niveles significativamente más elevados de IgE y mayor frecuencia de sensibilización cutánea a alérgenos en aquellos que presentaron el primer episodio de BS a partir de los 3 años, en comparación con los que no presentaron episodios o dejaron de presentarlos antes de los 3 años.^{16,30}

En el estudio RESPIR, los niños que presentaron el primer episodio de BS entre los 3 y los 6 años fueron los que presentaron mayor proporción de sensibilización a neuroalérgenos (41%), aunque solo accedieron a hacerse las pruebas el 45% de los encuestados. (Tabla 6)

5.3. INCIDENCIA ACUMULADA DE BRONQUITIS SIBILANTES Y BRONQUITIS SIBILANTES RECURRENTES.

Observamos un importante aumento en la incidencia acumulada de BS durante los tres primeros años de vida. A lo largo de este periodo, el 57,1% de nuestra población presentó al menos un episodio de BS. A partir de esta edad, los casos nuevos disminuyeron (5,8% entre los 3 y los 6 años) y la incidencia acumulada se estabilizó. A los 6 años, el 62,9% de los niños había padecido al menos un episodio de BS a lo largo de su vida. (Figura 13)

La incidencia acumulada de BS en nuestra cohorte es superior a la reflejada en otros estudios prospectivos. En la cohorte de Tucson, el porcentaje de casos que presentaron al menos un episodio de BS durante los 6 primeros años fue del 49%.³⁰

En otra cohorte estadounidense posterior a la de Tucson, la incidencia acumulada de BS a los 6 años fue del 56,9%¹⁴³, mientras que en una de

las principales cohortes europeas fue del 28,6% y 41,3% a los 3 y a los 6 años, respectivamente.⁴⁵

En cuanto a los casos de BS recurrentes, también observamos un aumento más pronunciado durante los primeros 3 años de vida, con una posterior estabilización entre los 3 y los 6 años. En los 6 años de seguimiento el 35,1% de los niños presentó 3 o más episodios de BS. (Figura 13)

En el estudio de Tucson, en los 3 primeros años el 10,7% de la cohorte había presentado BS recurrentes. Este estudio no aporta el dato de la incidencia acumulada a los 6 años.^{51,73,144,145}

5.4. DISTRIBUCIÓN POR FENOTIPOS DE SIBILANCIAS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE TUCSON.

En comparación con la cohorte de Tucson, en nuestro estudio hubo más niños con fenotipo de sibiladores transitorios (33% vs 20%) y sibiladores persistentes (24% vs 14%). En cambio, fue menor el porcentaje de casos con fenotipo de sibiladores tardíos (6% vs 15%) y de los que no presentaron BS durante los 6 años de seguimiento (37% vs 51%). (Figura 14)

Una hipótesis para explicar esta diferente distribución de fenotipos podría ser la existencia de diferencias en la base atópica entre ambas poblaciones. Sin embargo, en las dos cohortes el fenotipo de sibilador tardío fue el que reunió un mayor porcentaje de atópicos, seguido del fenotipo persistente y del transitorio. Los niños que no presentaron BS durante los 6 años de seguimiento fueron los que tuvieron menor porcentaje de pruebas cutáneas positivas.^{15,30} (Tabla 6) Por otro lado, la mayor proporción de niños con fenotipo de sibilador tardío de la cohorte de Tucson quedaría compensada con la mayor proporción de niños con fenotipo de sibilador persistente del estudio RESPIR, lo que equipararía en parte el porcentaje de atópicos. Por tanto, consideramos que las posibles diferencias en la base atópica entre ambas poblaciones son pequeñas como para explicar la desigualdad en la distribución de los

fenotipos. Probablemente esta desigualdad se deba a otros factores, ya sean geográficos, de índole social o genéticos.

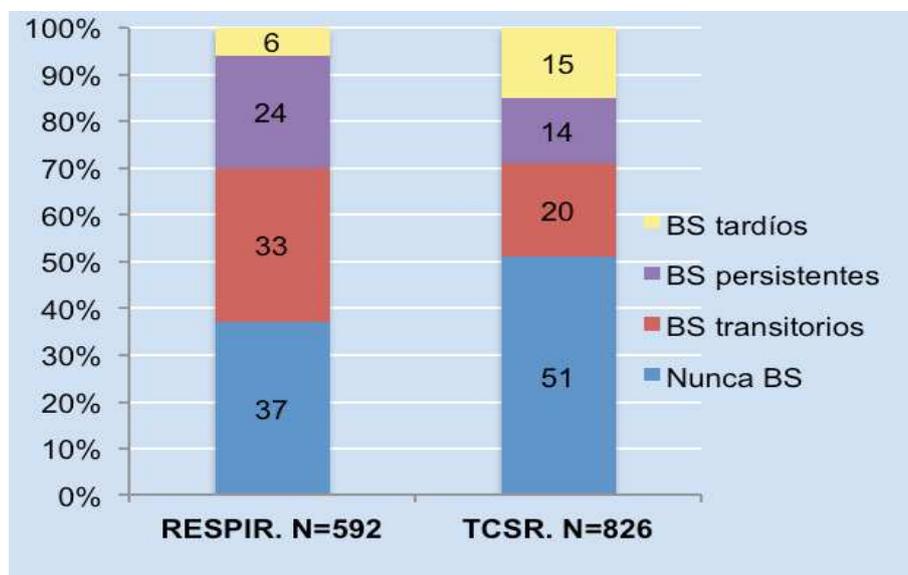


Figura 22 Comparación entre la distribución de fenotipos de sibilancias a los 6 años según la clasificación de Tucson en el estudio RESPIR respecto al del TCSR.

5.5. NECESIDAD DE ASISTENCIA SANITARIA EN RELACIÓN CON LAS BRONQUITIS SIBILANTES.

5.5.1 Repercusiones en el total de la cohorte.

A lo largo de los primeros 3 años, más de una cuarta parte de los niños precisó atención en urgencias hospitalarias por episodios de BS. El 22% recibió tratamiento corticoideo sistémico y alrededor del 6% precisó hospitalización. Menos del 1% del total ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). (Figura 15)

Entre los 3 y los 6 años, los requerimientos de asistencia sanitaria disminuyeron considerablemente. Tanto la necesidad de acudir a urgencias como el empleo de corticoides sistémicos se redujo en más de la mitad, solo el 1% requirió ingreso hospitalario y ningún paciente fue derivado a la UCIP. (Figura 16)

Todas estas circunstancias reflejan que cuanto menor es la edad del niño mayor es la gravedad de las exacerbaciones y por tanto las necesidades de asistencia sanitaria.^{6,139}

Ninguno de los estudios longitudinales consultados ha analizado con qué frecuencia son empleados estos recursos sanitarios en estas edades.

5.5.2. Repercusiones en el conjunto de niños con bronquitis sibilantes recurrentes y con diagnóstico de asma.

Los participantes que tenían entre 3 y 6 años y habían recurrido 3 o más veces precisaron mayor asistencia sanitaria. (Figura 17)

Por otro lado, el 60,5% de los niños diagnosticados de asma a los 6 años acudió al servicio de urgencias del hospital, casi la mitad necesitó corticoides sistémicos y casi el 7% precisó hospitalización por exacerbaciones asmáticas entre los 3 y los 6 años de vida. (Figura 18)

Maziak et al.¹⁴⁶ utilizaron el protocolo de la fase II del estudio ISAAC en Alemania y analizaron con qué frecuencia los escolares de 5-7 años diagnosticados de asma habían precisado asistencia sanitaria durante los 12 meses previos. El porcentaje de visitas a urgencias por exacerbación asmática fue del 16,8%, y precisó ingreso en planta de hospitalización el 4,6%.¹⁴⁶ Aun teniendo en cuenta que este estudio transversal analiza las repercusiones durante el año previo mientras que el nuestro lo analiza durante los 3 últimos años, la diferencia en cuanto al porcentaje de visitas a urgencias respecto a nuestro estudio es considerable. Esta diferencia podría deberse, entre otros motivos, a la mayor gravedad de las exacerbaciones o a un peor control del asma en nuestra área. No obstante, también podría influir la diferente disponibilidad o utilización de los servicios sanitarios primarios entre ambos países, puesto que el 87,3% de estos escolares alemanes con diagnóstico de asma consultaron al médico de atención primaria, y en la mayoría de casos de forma no programada.¹⁴⁶

El 21% de los niños que presentaron BR de los 3 a 6 años recibieron tratamiento preventivo durante un periodo igual o mayor de 3 meses. Los fármacos más empleados fueron los glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis bajas o medias, los antileucotrienos (ALT) y, en último lugar, los GCI a dosis altas o la combinación de dos fármacos antiasmáticos. (Figura 19)

La proporción de niños que recibió tratamiento preventivo fue mayor en aquellos diagnosticados de asma a los 6 años: casi la mitad precisó algún tratamiento en los 3 años previos. Los fármacos más empleados fueron de nuevo los GCI a dosis bajas o medias, seguido en esta ocasión por los GCI a dosis altas o la combinación de dos fármacos antiasmáticos y, en último lugar, por los ALT (Figura 19).

Nuestros resultados son similares a los descritos en una cohorte de nacimiento de escolares holandeses. De aquellos que habían padecido asma (al menos un episodio de BS el año previo), el 52% recibió algún tratamiento de base entre los 3 y 6 años, en todos los casos GCI solos o combinados con otro fármaco.^{142,148} Estos datos son coherentes con las recomendaciones de las guías de práctica clínica del asma.²

5.6. FACTORES DE RIESGO DE ASMA A LOS 6 AÑOS DE VIDA.

Hay evidencia consistente para afirmar que la atopia es un factor de riesgo (FR) independiente de desarrollar asma.^{5,59,146} En lo que respecta a los FR ambientales, una de las principales revisiones sistemáticas fue la que llevaron a cabo Dick et al.¹⁴⁶ sobre la asociación entre la exposición a determinados factores ambientales y el desarrollo de asma a la edad media de 9 años. Consideraron una magnitud del efecto significativo si la exposición al menos duplicaba el riesgo de asma. En esta revisión demostraron que había suficiente evidencia sobre la asociación entre la exposición al humo del tabaco, neuroalérgenos fúngicos, polución ambiental e inhalantes químicos y el desarrollo de asma. Encontraron algunas deficiencias en aquellos estudios que relacionaban el asma con virus respiratorios o con la dieta materna. La evidencia fue menos consistente en aquellos estudios que analizaron si el asma se asociaba con la exposición a mascotas, con la lactancia materna y con la dieta del niño. En cambio, la evidencia en cuanto a que la exposición a los ácaros del polvo no se comportaba como FR de desarrollar asma fue más robusta. Aunque la asociación con la exposición a antibióticos y paracetamol durante los primeros años de vida fue evidente, concluyen que esta asociación puede reflejar causalidad inversa. Por último, demostraron sinergismo entre la prematuridad tardía y la exposición al

humo del tabaco intraútero, con un riesgo hasta 4 veces mayor de desarrollar asma en aquellos que asociaban ambos FR.⁶⁴

En nuestro estudio, la mayor parte de los FR relacionados con la aparición de asma coinciden con los señalados en ésta y otras publicaciones.^{5,64}

A continuación discutiremos los resultados obtenidos en nuestro análisis.

5.6.1. Tabaquismo.

El tabaquismo materno durante el embarazo ha sido señalado por diversos autores como FR de asma.^{66,67} En nuestro estudio, tanto la exposición al tabaco antes de nacer como entre los 3 y 6 años se asoció con mayor riesgo de asma a los 6 años, aunque no alcanzó significación estadística. Sin embargo, en las fases previas del estudio, se asoció significativamente con padecer BS y BS recurrentes.¹³⁵ Estos resultados, al igual que los observados en otros estudios, indican que el humo del tabaco es particularmente nocivo en niños más pequeños, probablemente debido al menor calibre de su vía aérea y a su mayor frecuencia respiratoria.¹⁵⁵

En concordancia con nuestros resultados, en la cohorte de Tucson el tabaquismo materno se asoció significativamente con el fenotipo de sibiladores precoces transitorios (OR 2,2; IC95%: 1,3-8,7), mientras que no alcanzó significación estadística en el fenotipo de sibiladores tardíos (OR 1,6; IC95%: 0,9-2,9).^{30,39,41,66}

Dado que la información sobre el tabaquismo recogida en nuestro trabajo procede exclusivamente de la encuesta verbal, podría pensarse en la existencia de un sesgo debido a un menor reconocimiento del hábito tabáquico por parte de los padres. Aún asumiendo que los cuestionarios sobre tabaquismo se ajustan bastante a la realidad, reconocemos como limitación de nuestro estudio el hecho de no haber empleado medidas objetivas como los niveles de cotinina en orina o en plasma en la madre y/o el niño.¹⁵⁰

5.6.2. Sensibilización a neuroalergenos.

En nuestro trabajo, solo el 31% del total de la cohorte (183 participantes) accedieron a realizarse el estudio alergológico. De los realizados sólo se ha detectado un 28% de niños con sensibilización a alérgenos, y se ha encontrado una asociación significativa con el diagnóstico de asma (OR: 3,3; IC95%:1,6-6,8, $p= 0,02$). Debido al bajo porcentaje de niños que accedieron a realizarse la prueba, la inclusión de esta variable en el análisis multivariante condiciona una importante disminución de la potencia del estudio e influye en el comportamiento del resto de los FR de asma analizados, por lo que no ha sido tenida en cuenta en el modelo final. De aquellos que fueron positivos, el 54% lo fueron a ácaros del polvo. En concordancia con la cohorte del estudio de Tucson, los fenotipos de sibiladores persistentes y tardíos mostraron mayor proporción de sensibilización a neuroalergenos.³⁰ (tabla 6).

5.6.3. Mascotas.

Coincidimos con la gran mayoría de estudios prospectivos, en los que no se encontró una asociación significativa entre la existencia de mascotas en domicilio y la aparición de asma a los 6 años, ni de BS en las etapas previas del estudio.^{120,121,64} Aunque algunos estudios han encontrado efectos contrarios según el tipo de mascota (epitelio de gato protector y de perro de riesgo), otros no lo han corroborado.^{64,122} En nuestro estudio no se ha analizado por separado.

5.6.4. Lactancia materna

La alimentación con lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses se comportó como factor protector hasta los 12 meses de edad. La AFp respecto a la lactancia materna al año de vida fue del 38,5% (27,1- 54,7), lo que supone que esta forma de alimentación durante un periodo de 3 o más meses podría evitar un 38,5% de los casos de bronquitis sibilantes recurrentes en el primer año de vida.¹³⁴

A partir de entonces el efecto beneficioso deja de observarse en el análisis multivariante en nuestro estudio. En la revisión sistemática de 12 estudios prospectivos que llevaron a cabo Gdalevich et al.⁹⁰ se reflejó que

el efecto protector era menor en aquellos estudios con periodos de seguimiento de más de 2 años. Atribuyen esta diferencia a la probable inclusión de infecciones de VRI con sibilancias en los estudios que siguieron a los pacientes solo durante los 2 primeros años y justifican que es debido al efecto protector de la LM contra las infecciones respiratorias.⁹⁰

El efecto beneficioso de la LM exclusiva se cree que es debido, por una parte, a su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. Por otra parte, posponer la introducción de fórmulas adaptadas u otros alimentos, retrasa la exposición a los potenciales componentes antigénicos incluidos en estos.^{90,91}

La implementación de programas para promocionar la lactancia materna debería ser, en cualquier caso, un objetivo prioritario por parte de las autoridades sanitarias puesto que podría disminuir las BS en la época de lactante y retrasar su aparición, reduciendo así el número de visitas a urgencias y de hospitalizaciones.^{90,134,135}

5.6.5. Asistencia a la guardería antes de los 18 meses

En la primera fase del proyecto RESPIR, se observó un aumento significativo del riesgo de BS recurrentes durante el primer año de vida en aquellos lactantes que acudían a la guardería en dicho periodo.¹³⁴ En cambio, no encontramos asociación significativa entre la asistencia a guardería en los primeros 18 meses y padecer BS en las siguientes etapas (Tabla 7) o asma a los 6 años.¹³⁵ Tampoco observaron asociación significativa entre asistencia a la guardería y asma a los 7-8 años Caudrí et al.⁴⁷

5.6.6. Hermanos mayores

Durante los 3 primeros años del seguimiento, tener hermanos mayores aumentó significativamente el riesgo de presentar BS recurrentes.¹³⁵ En cambio, a los 6 años dicho antecedente se comportó como factor protector de asma en el análisis bivariante, aunque sin alcanzar significación estadística. (Tabla 7)

Encontramos cierto paralelismo con un estudio longitudinal británico en el

que también se encontró una asociación entre tener hermanos mayores y padecer BS recurrentes en los menores de dos años, pasando a comportarse como factor protector a partir de esta edad.¹⁵¹

Se argumenta que el estímulo infeccioso, durante un periodo crítico de maduración del sistema inmunológico como es la época de lactante, podría dirigir la respuesta inmune hacia la activación de las subpoblaciones linfocitarias Th1 suprimiendo la inducción hacia linfocitos Th2 y por tanto la expresión alérgica en etapas posteriores de la vida.^{94,95}

5.6.7. Antecedente de asma en la madre y/o el padre

Los escolares de nuestra cohorte que tenían antecedente de asma en la madre y/o padre mostraron un riesgo mayor del doble de desarrollar asma en comparación con aquellos sin antecedentes familiares de asma (Tabla 8 y Figura 20).

Nuestros resultados corroboran los publicados en la mayoría de estudios que han analizado este FR, tanto transversales como longitudinales.^{30,35,115} Además de éstos, un estudio transversal neozelandés rama del ISAAC, encontró que si cualquiera de los progenitores padecía asma el hijo triplicaba la probabilidad de padecerla entre los 7 y los 9 años (OR:3,79; IC95: 2,57-5,61).¹⁵² Esta predisposición se atribuye al conocido componente hereditario implicado en esta enfermedad.

En las 2 primeras etapas de nuestro estudio, que abarca los 3 primeros años, encontramos que el riesgo de BS recurrentes era mayor si la madre había sido diagnosticada de asma, en comparación con el riesgo que asociaban si lo había sido el padre.¹³⁵ Sin embargo, a los 6 años el riesgo de asma fue significativamente mayor si cualquiera de los dos progenitores presentaba este antecedente. En un meta-análisis que incluyó 33 estudios, también se demostró que el antecedente materno de asma implicaba mayor riesgo al hijo que si el antecedente era paterno. Tras seleccionar aquellos estudios cuya población era mayor de 5 años, se mantuvo la misma tendencia (la asociación era más fuerte si la madre padecía asma que si lo padecía el padre), pero la diferencia dejó de ser

significativa. Aún no se ha podido dilucidar, según refieren los autores, cuál es la causa de esta diferente susceptibilidad de padecer asma en función de cuál sea el progenitor afecto.¹⁵³

5.6.8. Dermatitis atópica

Los participantes de nuestro estudio que fueron diagnosticados de dermatitis atópica (DA) entre los 3 y los 6 años tuvieron un riesgo mayor del doble de padecer asma a los 6 años en comparación con aquellos que no habían sido diagnosticados de DA (Tabla 8 y Figura 20). La definición de DA empleada fue el diagnóstico médico reflejado en la historia clínica o que en el cuestionario realizado a los padres estos refirieran que su hijo había tenido picores en la piel o ronchas o habones en codos, tobillos, rodillas o nalgas.

Este mismo criterio diagnóstico fue utilizado en los 13 estudios de cohortes prospectivos incluidos en la revisión sistemática de van der Hulst et al., 4 de los cuales eran estudios llevados a cabo con cohortes de nacimiento. Esta revisión demostró que aquellos que habían padecido DA durante los 4 primeros años tenían un riesgo mayor del doble de asma a los 6 años en comparación con los que no habían tenido DA (OR: 2,14; IC95%: 1,6-2,7). Sin embargo, la magnitud del efecto fue modesto y menor de lo que previamente se pensaba: solo 1 de cada 3 niños con DA desarrolló asma a la edad escolar.¹⁵⁴

5.6.9. Prematuridad

En los prematuros tardíos (edad gestacional entre 34⁰-36⁶ SG), se observó un riesgo mayor del doble de padecer asma en comparación con los RN a término (Tabla 8). Esta asociación fue independiente de haber padecido al menos un episodio de BS durante el primer año de vida, y del antecedente familiar de asma o personal de atopia, y se mantuvo tras ajustar por otras variables de confusión como el peso al nacimiento, la edad materna, el sexo y el tabaquismo materno durante la gestación.

Dos estudios que han analizado el riesgo de asma a la edad escolar en los prematuros tardíos han corroborado esta asociación, con una magnitud algo menor de la que se encontró en nuestro estudio (OR:1,5;

IC95%:1,2-1,8 y OR:1,3; IC95%:1,1-1,5).^{78,79}

Antes de las 36 SG el desarrollo pulmonar fetal aún se encuentra en fase sacular y nacer antes interrumpe el desarrollo normal a la fase alveolar. Se argumenta que esta anomalía estructural implica una alteración de la función y fisiología pulmonar significativas, que aunque no se manifieste durante el periodo neonatal, se traduce en un aumento de la resistencia y de la colapsabilidad en las vías respiratorias que persisten con el paso de los años y aumenten el riesgo de padecer sibilancias durante la infancia o asma en edades posteriores.^{74,75,79}

La fracción atribuible poblacional del RN prematuro tardío fue del 7,7%, es decir, si la gestación llegara a término se podría evitar casi un 8% de casos de asma escolar en nuestra población.

Aunque los prematuros tardíos asocian menor riesgo de asma que los muy prematuros^{75,79}, suponen entre el 70-75% de toda la población de RNPT, lo cual se traduce en un gran consumo de recursos sanitarios que podría reducirse. Estos hallazgos quizá podrían influir en la toma de decisiones por parte de los obstetras, con objeto de implementar aquellas estrategias que favorecen que la gestación llegue al término, como la utilización de los tocolíticos o antibióticos.⁷⁸

Debido a las características de nuestro centro hospitalario y a las dificultades para el seguimiento posterior, excluimos del estudio a aquellos RN que habían nacido con edades gestacionales menores de 34 SG, por lo que no podemos constatar el riesgo de asma que tendrían estos RNPT.

5.6.10. Frecuencia, edad de inicio y gravedad de las BS

Aquellos niños que habían padecido al menos un episodio de BS en el primer año de vida mostraron significativamente mayor riesgo de desarrollar asma a los 6 años (Tabla 8). La fracción atribuible poblacional de este factor de riesgo fue del 20%: si pudiera evitarse la totalidad de los episodios de BS en el primer año se reduciría la prevalencia de asma en un 20%. Aunque la causa infecciosa no es la única responsable de las BS en el primer año, es evidente que extremar las medidas preventivas

durante el primer año en las épocas de epidemia puede disminuir la prevalencia de asma en la edad escolar.

No obstante, presentar asma a los 6 años puede reflejar una predisposición genética cuya primera manifestación serían los episodios de BS en el primer año, más allá de la influencia de los agentes infecciosos.

Además de la edad de inicio de las BS, también la frecuencia de los episodios de BS aumentó el riesgo de asma. En otro modelo, el riesgo de asma fue mayor del doble en los que habían padecido 3 o más episodios de BS en el primer año en comparación con los que nunca habían padecido BS. (Tabla 9)

Por último, la gravedad de los episodios, reflejado por la necesidad de hospitalización por BS durante los tres primeros años, supuso un riesgo casi 5 veces mayor de asma en comparación con los que no habían ingresado por este motivo. (Tabla 10)

Por tanto, la gravedad de las BS, la frecuencia de dichos episodios y la edad de inicio de las BS se comportaron como factores predictivos de desarrollar asma a la edad escolar. Estos resultados están en consonancia con los observados en una cohorte al nacimiento sueca, en la cual el riesgo de asma a los 8 años fue casi 4 veces mayor entre los lactantes que presentaron al menos un episodio de BS, en este caso durante los 2 primeros años de vida, en comparación con los que no presentaron BS (OR: 3,7; IC95%: 2,7-5). A diferencia de nuestro estudio, incluyeron como caso de asma a los 8 años a aquellos que habían padecido durante el año previo al menos 4 episodios de sibilancias, o al menos un episodio, si además el niño había recibido glucocorticoides inhalados de forma regular u ocasional.¹⁵⁵

En el mismo estudio se demostró que los niños que habían presentado 3 o más episodios de BS durante los 2 primeros años de vida, triplicaron el riesgo de asma a los 8 años, en comparación con los que habían padecido menos de 2 (OR: 3,4; IC 95%: 2,1–5,6).¹⁵⁵ Castro-Rodríguez et al., también observaron que la probabilidad de padecer asma a la edad

escolar era mayor en proporción al número de episodios de BS padecidos en los años previos. Compararon los riesgos asociados en función de si utilizaban el índice predictivo de asma (IPA) (Tabla 2) más estricto (aplicable a aquellos habían presentado 3 o más BS al año en los primeros 2-3 años) o el más laxo (aplicable a los que habían padecido menos de 3 episodios de BS al año). Aquellos que cumplían los criterios del IPA laxo, tuvieron un riesgo 5 veces mayor de padecer asma a los 6 años (OR: 5,5; IC95%: 3,5-8,4), mientras que los que cumplieron los criterios IPA estrictos mostraron un riesgo de asma casi 10 veces mayor (OR: 9,8; IC95%: 5,6-17,2)^{51,156}

Aunque con menor magnitud de asociación que en nuestra población, en una cohorte de nacimiento holandesa los preescolares menores de 4 años que habían ingresado en alguna ocasión por problemas respiratorios tuvieron un riesgo 3 veces mayor de asma a los 7-8 años, en comparación con los que nunca habían precisado hospitalización (OR: 3,0; IC95%:1,7-5,3).⁵⁴

5.7. ÍNDICE PRONÓSTICO DE ASMA

Combinando los diferentes factores asociados en el modelo de mayor capacidad predictiva (Tabla 8), se ha creado un índice pronóstico (Tabla 11) que permite estimar, según las diferentes combinaciones de las variables, el riesgo relativo (RR) de asma a los 6 años respecto a la combinación de referencia (pacientes sin ningún factor de riesgo). El RR osciló entre 1,7 y 6,11, correspondiendo este último al supuesto de un niño prematuro tardío con antecedentes de asma en la madre y/o el padre, y que ha presentado al menos un episodio de BS en su primer año, respecto a un niño que no presenta ninguno de estos factores de riesgo.

Este índice puede facilitar la identificación de aquellos pacientes que precisen un seguimiento más estrecho o remitir al especialista . Asimismo puede ser una herramienta de utilidad para seleccionar a aquellos pacientes sobre los que se podrían aplicar medidas preventivas.

6. CONCLUSIONES

1) La prevalencia de asma a los 6 años en nuestra población es del 12,8%, cifra similar a la descrita en otros estudios de cohortes.

2) La incidencia anual de bronquitis sibilantes alcanza su valor más alto en el primer año de vida con el 36,3%, y disminuye notablemente a partir de entonces.

3) Existe un importante aumento en la incidencia acumulada de bronquitis sibilantes y en la de bronquitis sibilantes recurrentes hasta el tercer año de vida, con posterior estabilización.

En los primeros 6 años, el 60% de nuestra población ha presentado al menos un episodio de BS, porcentaje que supera el registrado en otras poblaciones.

Destaca aún más que, en este periodo, el 35% de la población ha presentado 3 o más episodios de BS, aunque no disponemos de información de otras poblaciones con las que comparar estos datos.

4) Pese a que un elevado porcentaje de niños con bronquitis sibilantes recurrentes y con asma precisa acudir a urgencias hospitalarias y recibe glucocorticoides sistémicos, sólo una minoría requiere ingreso hospitalario entre los 3 y los 6 años.

5) Son factores de riesgo independientes para presentar asma a los 6 años: la dermatitis atópica, las bronquitis sibilantes durante el primer año de vida, ser prematuro y el antecedente familiar de asma.

La gravedad de las bronquitis sibilantes, la frecuencia de los episodios y la edad de inicio, también se comportan como factores de riesgo de asma

a la edad escolar.

6) Intentar que el embarazo llegue a término y evitar las bronquitis sibilantes durante el primer año puede disminuir casi un 8% y un 20% respectivamente los casos de asma a los 6 años en nuestra población.

7) La aplicación de un índice pronóstico de asma, elaborado a partir de la combinación de los diferentes factores de riesgo, puede ayudar a identificar a aquellos pacientes que precisen un seguimiento más estrecho.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.0. Disponible en: www.gemasma.com.
2. The Global Initiative for Asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention 2015. Disponible en: www.ginasthma.org.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716-25.
5. Noutsios GT, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w14036. Disponible en: <http://www.researchgate.net/publication/270003259>.
6. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976-97. Disponible en <http://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x>.
7. Warner JO, Naspitz CK. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
8. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096-110.
9. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, Van Aalderen WM, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable?. *Eur Respir J* 2010; 36: 48-56.
10. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Chest* 1995; 8: 483-91.
11. The Global Asthma Report. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014. Disponible en: www.globalasthmanetwork.org.
12. 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: 476-83.

13. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 1269-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0170>.
14. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59:1301-7.
15. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF. Childhood asthma predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* *J Allergy Clin Immunol Pract*; 2014; 2: 664-70.
16. Wright AL. Epidemiology of asthma wheeze. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2002; 22: 33-44.
17. Blasco AJ, Perez-Yarza EG, Lazaro y de Mercado P, Bonillo A, Diaz C. A, Moreno A. Cost of childhood asthma in Spain: a cost evaluation model based on the prevalence. *An Pediatr (Barc)* 2011; 73: 145-53.
18. Moorman JE, Akimbami LJ, Bailey CM, et al. National Surveillance of Asthma: United States, 2001-2010. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2012; 3(35).2012.
19. Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 446-53.
20. Polk S, Sunyer J, Muñoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C, et al. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 273-8.
21. Henderson AJ, Sherriff A, Northstone K, Kukla L, Hrubá D. Pre- and postnatal parental smoking and wheeze in infancy: cross cultural differences. Avon Study of Parents and Children (ALSPAC) Study Team, European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ELSPAC) Co-ordinating Centre. *Eur Respir J* 2001; 18: 323-9.
22. Golding J, Pembrey M, Jones R. ALSPAC-the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 74-87.
23. Cole Johnson C, Ownby DR, Havstad SL, Peterson EL. Family history, dust mite exposure in early childhood, and risk for pediatric atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 105-10.
24. Cooper PJ, Chico ME, Guadalupe I, Sandoval CA, Mitre E, Platts-Mills TA et al. Impact of early life exposures to geohelminth infections on the development of vaccine immunity, allergic sensitization, and allergic inflammatory diseases in children living in tropical Ecuador: the

- ECUAVIDA birth cohort study. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 184. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/184>.
25. Flexeder C, Thiering E, Bruske I, Koletzko S, Bauer CP, Wichmann HE et al. Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. *Allergy* 2012; 67: 257-64.
 26. Lau S, Nickel R, Niggeman B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Res Rev* 2002; 3: 265-72.
 27. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Völkel K, Madloch C et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *European Respiratory Journal* 2003; 21: 834-41.
 28. Turner S, Palmer L, Rye P, Gibson A, Judge K, Cox M et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 921-7.
 29. Savenije O, Granell R, Caudri, D, Koppelman, G. H. Smit, H. A. Wijga, A et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1505-12.e14.
 30. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen MM, Wayne J. Asthma and wheezing in the first six years of life. *New England Journal of Medicine* 1995; 332:133-8.
 31. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-7.
 32. Sordillo JE, Scirica CV, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Bunyavanich S, Camargo CA. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 441-8.
 33. Gillman MW, Rich-Edwards J W, Rifas-Shiman SL, Lieberman ES, Kleinman KP, Lipshultz SE. Maternal age and other predictors of newborn blood pressure. *J Pediatr* 2004; 144: 240-5.
 34. Flexeder C, Thiering E, Bruske I, Koletzko S, Bauer CP, Wichmann HE. Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. *Allergy* 2012; 67: 257-64.
 35. Garcia-Marcos, L.Quiros, A. B. Hernandez, G. G. Guillen-Grima, F. Diaz, C. G. Urena, I. C et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59: 1301-7.

36. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido et al. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain Arch Bronconeumol. 2005;41:659-66. Disponible en <http://isaac.auckland.ac.nz>
37. Lopez-Silvarrey A, Pertega S, Rueda S, Sanchez JM, San-Jose MA, Sampedro M et al. Prevalence and geographic variations in asthma symptoms in children and adolescents in Galicia (Spain). Arch Bronconeumol 2011;47:274-82.
38. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:315-23.
39. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax 1997; 52: 946-52.
40. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999; 354: 541-5.
41. Stein, RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paediatric Respiratory Reviews 2004; 5:155-61.
42. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2003; 111: 661-75.
43. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1617-22.
44. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. Thorax 2008; 63: 974-80.
45. Matricardi, P. M. Illi, S. Gruber, C. Keil, T. Nickel, R. Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. Eur Respir J 2008; 32: 585-92.

46. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvarinen A, Kaulek V et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 129-38.
47. Howrylak J A, Fuhlbrigge AL, Strunk RC. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1289-1301.
48. Bousquet J, JE Gern JE, Martinez FD , Anto JM , Johnson CC, Holt PG et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: Report of a NIAID, NHLBI, MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1535-46.
49. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096-1110.
50. Delgado M, Llorca J, Doménech JM. Investigación científica: Fundamentos metodológicos y estadísticos. 4ª ed. Barcelona: Signo; 2010. Págs. 174-77.
51. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-6.
52. Chang TS, Lemanske RF Jr, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 152-6.
53. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-97.
54. Caudri D, Wijga A, A Schipper CM, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:903-10.
55. Ullemar V, Magnusson PKE, Lundholm C, Zettergren A, Melén E, Lichtenstein P et al. Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy* 2016; 71: 230-8.
56. García-Marcos L. Genes, medio ambiente y asma. *Anales de Pediatría* 2002;2: 9-29.
57. Roche W, Jeffery P. Remodelling and inflammation. En: Silverman M. Editores. *Childhood asthma and other wheezing disorders*. 2 nd ed. London: Arnold; 2002. p: 93-105.

58. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, Isaac Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 73-85.
59. Guibas GV, Megremis S, West P, Papadopoulos NG. Contributing factors to the development of childhood asthma: working toward risk minimization. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015; 11: 721-35.
60. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001;56:589–95.
61. Bergmann RL, Wahn U, Bergmann KE. The allergy march: from food to pollen. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1997; 4: 79-83.
62. Jakel A, Clark H, Reid KB, Sim RB. The human lung surfactant proteins A (SP-A) and D (SP-D) interact with apoptotic target cells by different binding mechanisms. *Immunobiology* 2010; 215: 551-58.
63. Finnbogadóttir AF, Árdal B, Eiríksson H, Hrafnkelsson B, Valdimarsson H, Lúðvíksson BR. A long-term follow-up of allergic diseases in Iceland. *Pediatric Allergy and Immunology* 2012; 23: 181-85.
64. Dick, S. Friend, A. Dynes, K. AlKandari, F. Doust, E. Cowie, H et al. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ Open* 2014; 4 .e006554.
65. Johnson CC, Peterson EL, Joseph CL, Ownby DR, Breslau N. Birth weight and asthma incidence by asthma phenotype pattern in a racially diverse cohort followed through adolescence. *J Asthma* 2015; 52: 1006–12.
66. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 735-44.
67. Simons E, To T, Moineddin R, Stieb D, Dell SD. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 201-7.
68. Richmond RC, Simpkin AJ, Woodward G, Gaunt TR, Lyttleton O, McArdle WL et al. Prenatal exposure to maternal smoking and offspring DNA methylation across the lifecourse: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Hum Mol Genet* 2015; 24: 2201-17.

69. Ferrante G, Antona R, Malizia V, Montalbano L, Corsello G, La Grutta, S. Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: a review of current evidence. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 454-61.
70. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:681-8.
71. Almqvist C, Worm M, Leynaert B para el grupo de trabajo de GA2LEN. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008; 63: 47-57.
72. Garcia Marcos L, Martínez FD. Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la cohorte de Tucson a vista de pájaro. *Bol Pediatr* 2010; 5: 30-6.
73. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. Group Health Medical Associates. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 312-16.
74. Colin AA, McEvoy CC, Robert G. Respiratory Morbidity and Lung Function in Preterm Infants of 32 to 36 Weeks' Gestational Age. *Pediatrics* 2010; 126: 115-28.
75. Been, J. V. Lugtenberg, M. J. Smets, E van Schayck, C. P. Kramer, B. W. Mommers, M et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001596.
76. Jaakkola, J. J. Ahmed, P. Ieromnimon, A. Goepfert, P. Laiou, E. Quansah, R. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 823-30.
77. Sonnenschein-van der Voort, A. M. Arends, L. R. de Jongste, J. C. Annesi-Maesano, I. Arshad, S. H. Barros, H. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1317-29.
78. Boyle, E. M. Poulsen, G. Field, D. J. Kurinczuk, J. J. Wolke, D. Alfirevic, Z. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *Bmj* 2012; 344: e896.
79. Escobar, G. J. Masaquel, A. S. Li, S. X. Walsh, E. M. Kipnis, P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMC Pediatr* 2013;13: 97-106.
80. El Mazloum D, Moschino L, Bozzetto S, Baraldi E. Chronic lung disease of prematurity: long-term respiratory outcome. *Neonatology*, 2014;105: 352-6.

81. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 86: 760-6.
82. Brostrom EB, Akre O, Katz-Salamon M, Jaraj D, Kaijser M. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol* 2013; 728: 9-85.
83. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad OP. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur Respir J* 2013; 41: 671-6.
84. Pike K, Jane PJ, Lucas JS. Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 92-8.
85. Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J* 2004; 24: 731-3.
86. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1258-68.
87. McKeever T, Lewis S, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax* 2001; 56: 758-62.
88. Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Toren K, Norrman E et al. Young maternal age at delivery is associated with asthma in adult offspring. *Respir Med* 2007; 101: 1431-8.
89. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 555-62.
90. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139: 261-6.
91. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56:192-7.
92. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104:38-53.

93. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D et al. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *J Pediatr* 2012; 160: 991-6.e1
94. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000; 343: 538- 43.
95. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al.; MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322:390-5.
96. Ray CG, Holberg CJ, Minnich LL, Shehab ZM, Wright AL, Taussig LM. Acute lower respiratory illnesses during the first three years of life: potential roles for various etiologic agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 10-4.
97. Ray CG, Minnich LL, Holberg CJ, Shehab ZM, Wright AL, Barton LL et al. Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses: possible influence of other agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 15-9.
98. Young S, Arnott J, O'Keeffe PT, Le Souef PN, Landau LI. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J* 2000; 15: 151-7.
99. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol* 2011. 128: 939-45.
100. Feldman AS, He Y, Moore ML, Hershenson MB, Hartert TV. Toward Primary Prevention of Asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 91:34-44.
101. Stocks J, Hislop A, Sonnappa, S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 728-74
102. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson, F. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-41.
103. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpfen JL, et al. Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791–9.

104. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1501–7.
105. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1123-9.
106. Suarez-Varela MM, Gonzalez AL, Martinez Selva MI. Socioeconomic risk factors in the prevalence of asthma and other atopic diseases in children 6 to 7 years old in Valencia Spain. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 35-40.
107. Galobardes B, Granell R, Sterne J, Hughes R, Mejia-Lancheros C, Davey Smith G et al. Childhood wheezing, asthma, allergy, atopy, and lung function: different socioeconomic patterns for different phenotypes. *Am J Epidemiol* 2015; 182: 763-74.
108. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:925-31.
109. Vicedo-Cabrera AM, Garcia-Marcos L, Llopis-Gonzalez A, Lopez-Silvarrey-Varela A, Miner-Canflanca I, Batlles-Garrido J et al. Atopic dermatitis and indoor use of energy sources in cooking and heating appliances. *BMC Public Health* 2012; 12: 890-9.
110. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 269-80
111. Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002;324:1376–9.
112. Shaker M. New insights into the allergic march. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 516-20.
113. Ullemar V, Magnusson PKE, Lundholm C, Zettergren A, Melén E, Lichtenstein P. Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy* 2016;71: 230-8.
114. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1351-8.
115. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005; 127: 502-8.

116. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for Asthma in Offspring of Asthmatic Mothers versus Fathers: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2010; 5: e10134.
117. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental History and the Risk for Childhood Asthma: does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 176-81.
118. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 2011; 242: 10-30.
119. Bisgaard H, Bonnelykke K, Sleiman PM, Brasholt M, Chawes B, Kreiner-Moller, E et al. Chromosome 17q21 gene variants are associated with asthma and exacerbations but not atopy in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:179-85.
120. Fretzayas A, Kotzia D, Moustaki M. Controversial role of pets in the development of atopy in children. *World J Pediatr* 2013;9: 112-9.
121. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen K-H, Mowinckel P, Wijga AH, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 european birth cohorts. *PLoS ONE* 2012;127: e43214.
122. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008; 63: 857-64.
123. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dosexposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 509-15.
124. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;38:295–302.
125. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127:1125-38.
126. Heintze K, Petersen KU. The case of drug causation of childhood asthma: antibiotics and paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69:1197-209
127. Ortqvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ* 2014; 349:g6979.

128. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:153-9.
129. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2015; 100: 81-9.
130. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112-7.
131. Lombardi E, Morgan WJ, Wright AL, Stein RT, Holberg CJ, Martinez FD. Cold air challenge at age 6 and subsequent incidence of asthma. A longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1863-9.
132. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. *Group Health Medical Associates. Thorax* 1995; 50: 1067-72.
133. Pérez Tarazona S, Alfonso J, Amat A, Chofre L, Lucas E, Bou R. Incidence of wheezing and associated risk factors in the first 6 months of life of a cohort in Valencia (Spain). *An Pediatr (Barc)* 2010; 72:19-29
134. Amat Madramany A. Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en el primer año de vida: resultado de la cohorte de nacimiento de Alzira (Valencia). Dirigida por Pérez-Tarazona S y Moreno Galdó A. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona 2012.
135. Pérez Tarazona S, Alfonso J, Amat A, Escolano S, Bou R, Gastaldo E. Bronquitis sibilantes en los 3 primeros años de vida: resultados de la cohorte de Alzira (I y II). XXXIV Reunión de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, San Sebastián, 4-6 Mayo 2012.
136. Anonymous. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12 : 315-35.
137. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I et al the working group of, G. A. L. E. N. W. P. 'Birth Cohorts' . European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures – a GA2LEN initiative. *Allergy* 2006; 61.
138. Von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 861-8.

139. Suruki RY, Boudiaf N, Ortega HG. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 18.
140. Meates-Dennis M. Bronchioliits. *Arch Dis Child* 2005; 90: ep81-ep86.
141. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989;129:1232-46.
142. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1473-84.
143. Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, Ownby DR, Johnson CC. Is Early Life Wheeze Associated with Lung Function at Age 6 Years? *Annals of a allergy, asthma & immunology* : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2009; 102: 29-34.
144. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 157-61.
145. Wheezing Disorders in the Pre-School Child, Pathogenesis and Management. Fernando D. Martinez, Simon Godfrey. Book Ed Pg 2003.
146. Maziak W, von Mutius E, Keil U, Hirsch T, Leupold W, Rzehak P et al. Predictors of health care utilization of children with asthma in the community. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 166–171.
147. Caudri D, Wijga AH, Smit HA, Koppelman GH, Kerkhof M, Hoekstra MO, et al. Asthma symptoms and medication in the PIAMA birth cohort: Evidence for under and overtreatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 652–9.
148. Zuidgeest MG, Koster ES, Maitland-van der Zee A, Smit HA, Bert Brunekreef, Leufkens HG, et al. Asthma therapy during the first 8 years of life: A PIAMA Cohort Study. *Journal of Asthma* 2010; 47: 209-13.
149. Robison RG, Kumar R, Arguelles LM, Hong X, Wang G, Apollon S et al. Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2012; 74: 666-73.
150. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, Diehr P, Koepsell T, Kinne S. The validity of self-reported smoking: a review and meta-analysis. *Am J Pub Health* 1994; 84:1086-93.
151. McKeever T, Lewis S, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth

- cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax* 2001; 56: 758-62.
152. Wickens K, Crane J, Kemp T, Lewis S, D'Souza W, Sawyer G. A case-control study of risk factors for asthma in New Zealand children. *Aust N Z J Public Health* 2001; 25: 44-9.
153. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2010; 5: e10134. doi:10.1371/journal.pone.0010134.
154. Van der Hulst AE, Klip H, Brand P L. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 565-9.
155. Neuman A, Bergstrom A, Gustafsson P, Thunqvist P, Andersson N, Nordvall L et al. Infant wheeze, comorbidities and school age asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 380–6.
156. Sears MR. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 829-36.
157. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk?. A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998; 280: 1690-1.

8. ANEXOS

ANEXO 1: INFORMACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN A LOS PARTICIPANTES

| |
|---|
| PROYECTO DE INVESTIGACIÓN RESPIR |
|---|

“Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el asma en una Población Infantil de La Ribera”

Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la que origina más ingresos hospitalarios y más faltas escolares. En nuestro país se estima que afecta a 1 de cada 10 niños de entre 6 y 14 años. No poseemos ningún dato sobre la frecuencia del asma en niños más pequeños (primeros 3 años de vida), aunque según estudios de otros países podría llegar a afectar a 4 de cada 10 niños. Como el síntoma más típico del asma son las sibilancias (lo que conocemos como “pitos” en el pecho), a estas edades suelen emplearse ambas denominaciones para referirse a la misma enfermedad.

¿Cuáles son los objetivos de este estudio?

El principal objetivo es conocer la frecuencia del asma en los niños pequeños de nuestra comarca y sus repercusiones (visitas al pediatra, urgencias y hospitalizaciones que origina). Otros objetivos son averiguar qué factores externos pueden influir en su aparición y observar cómo evoluciona la enfermedad con el paso de los años.

¿A quién va dirigido el estudio?

A todos los niños de Alzira nacidos en el periodo comprendido entre marzo-2007 y marzo-2008 y que no asocien enfermedades graves ni hayan sido grandes prematuros. Se ha escogido Alzira por ser una población grande y muy representativa de La Ribera.

¿En qué consistirá participar en el estudio?

La participación en el estudio sólo supondrá la recogida de algunos datos relacionados con su hijo/a, su familia y sus costumbres. Para ello se hará uso de la información reflejada en los archivos informáticos de nuestro departamento de salud, relativa a las visitas a urgencias y al pediatra por problemas relacionados con el asma que el niño/a haya podido presentar. Además, se les enviará por correo al domicilio un cuestionario sencillo para su cumplimentación y devolución posterior en sobre prefranqueado (a los 6 meses, 1 año y 3 años).

La participación en el estudio NO exige la realización de pruebas clínicas adicionales (análisis, radiografías). No obstante, se le ofrecerá la posibilidad de realizar un análisis de sangre al niño/a cuando tenga 1 año para investigar una posible base alérgica y a los 3-4 años la posibilidad de realizarle las pruebas de alergia. Tanto en uno como en otro caso la información obtenida puede ser de

gran interés para el estudio, aunque no es un requisito y sólo se realizarán las pruebas si Ud. lo desea.

En el estudio NO se investiga ningún tratamiento.

La participación en el estudio NO entraña riesgo alguno.

¿Cuáles son los beneficios de su participación?

Contribuir a un mayor conocimiento del impacto de las sibilancias y el asma en los niños pequeños de nuestro entorno y de los factores externos implicados en su aparición, dentro de un estudio que es pionero en nuestro país.

¿Se mantendrá la confidencialidad de su participación en este estudio?

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de sus datos y siempre respetando la ley de protección de datos vigente en España. Según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del promotor. Los resultados del estudio podrán ser publicados, pero no se hará referencia a su nombre ni tampoco se le identificará y los datos referenciados no permitirán remontar hasta Ud. Su nombre no podrá ser desvelado fuera del hospital/consultorio médico.

¿Quién ha revisado el estudio?

El estudio ha sido revisado por el Dr. Pérez Tarazona y la Dra. Alfonso, investigadores principales y responsables de la Sección de Neumología Pediátrica del Hospital de La Ribera y por el Dr. Bou, responsable del Servicio de Medicina Preventiva del mismo Centro. Igualmente ha sido revisado y aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital de La Ribera. El proyecto ha sido evaluado con informe satisfactorio por parte de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP), dependiente de la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación del Ministerio de Educación y Ciencia.

En caso de que surja cualquier duda, o desee formular cualquier pregunta durante el desarrollo del estudio, póngase en contacto con la persona indicada a continuación

Santiago Pérez Tarazona; Tél: 962458470; e-mail: sanperez@hospital-ribera.com
Julia Alfonso Diego; Tél: 962458179; e-mail: jalfonso@hospital-ribera.com

Muchas gracias por considerar su participación en nuestra investigación.

Yo,(nombre y apellidos)

en calidad de(relación con el paciente)

del/ la niño/a(nombre del paciente)

Autorizo a los investigadores del estudio a obtener y analizar la información relativa al estado de salud de mi hijo/a a partir de los archivos informáticos de nuestro departamento de salud y de los cuestionarios que me sean enviados, y firmo el presente documento después de haberlo leído y haber tenido la oportunidad de preguntar y comprender en qué consiste el estudio. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirar a mi hijo/a del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

Presto mi conformidad con que el niño/a participe en este estudio.

Firma del cuidador : _____ Fecha: _____

Firma del investigador _____ Fecha: _____

ANEXO 2: CUESTIONARIO BASAL EN LA MATERNIDAD

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

“Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias
y el asma en una Población Infantil de La Ribera”

FILIACIÓN

Nombre: _____ H^a: _____

Fecha de nacimiento: _____ Género: Hombre Mujer

Inmigrante: No (raza gitana: No Sí)

Sí Procedencia: Asiática Árabe Latinoamérica
Europa del Este Otra

¿Se corresponden los datos (domicilio, teléfono) con los disponibles en SIAS?

Sí

No Adjuntar modificaciones _____

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DEL PACIENTE

Peso al nacer: Menos de 2500gr
2500 - 3500gr
Más de 3500gr

Parto gemelar: No
Sí

¿Lactancia materna prevista? (incluye lactancia mixta)

Sí

No

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS FAMILIARES

Edad de la madre: _____

¿Tiene el niño/a hermanos mayores por debajo de 11 años?

No

Sí ¿Cuántos hermanos? _____ ¿Cuántas hermanas? _____

Hábito tabáquico: Padre: No Sí
Madre: No Sí Durante el embarazo: No Sí
Otro familiar en la casa No Sí

Nivel educacional de los padres (señalar el más alto en caso de que sean diferentes):

Universitarios
Secundarios (FP/BUP o similar)
Primarios (EGB o similar)
Sin estudios
NS/NC

ANTECEDENTES

¿Existen en la madre antecedentes o padece en la actualidad alguna de las siguientes enfermedades?

Asma
Rinitis
Dermatitis atópica

¿Existen en el padre antecedentes o padece en la actualidad alguna de las siguientes enfermedades?

Asma
Rinitis
Dermatitis atópica

¿Existen en los hermanos antecedentes o padecen en la actualidad alguna de las siguientes enfermedades?. Indicar junto a la casilla el número de hermanos.

Asma* ____ *o sibilancias recurrentes
Rinitis ____
Dermatitis atópica _

ANEXO 3: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS 6 MESES

PROYECTO DE INVESTIGACION

RESPIR

“Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el asma en una Población Infantil de La Ribera”

FORMULARIO DATOS 6 MESES

INFORMACIÓN DE SIAS

Episodios hospitalarios

1 Episodios de urgencias hospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o bronquiolitis
Fechas:

Ninguno
Menos de 3
3 o más

2 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias
Fechas:.....

Ninguno
Menos de 3
3 o más

3 Episodios de hospitalización por broncospasmo

Ninguno
Menos de 3
3 o más

Fecha del ingreso y tiempo de estancia hospitalaria en días (d):

1º ingreso (fecha:; d:)

2º ingreso (fecha:; d:)

3º ingreso (fecha:; d:)

(Idem si hubiera más ingresos)

4 Positividad del Ag VRS en moco nasal
*(porque no se ha realizado o porque ha salido negativo)

Nunca*
Al menos 1 vez

5 Necesidad de traslado a UCIP por broncospasmo

Nunca
Al menos 1 vez

6 ¿Es un paciente citado o controlado en Consultas Externas ?

No
Sí

7 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base?

No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast

8 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales?

Ambos
No

Al menos 1 vez

Episodios extrahospitalarios

- 9 Episodios de urgencias extrahospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o bronquiolitis
Fechas:
- Ninguno
Menos de 3
3 o más
- 10 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias
Fechas:
- Ninguno
Menos de 3
3 o más
- 11 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales?
- No
Al menos 1 vez

INFORMACIÓN DE ABUCASIS

- 1 Visitas al pediatra relacionadas con broncospasmo
Fechas:
- Ninguna
Menos de 3
3 o más
- 2 Visitas en las que el pediatra constata la auscultación de sibilancias
Fechas:
- Ninguna
Menos de 3
3 o más
- 3 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base?
- No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast
Ambos
- 4 ¿Ha pautado el pediatra alguna vez corticoides orales?
- No
Al menos 1 vez
- 5 ¿Se especifica en alguna visita la existencia de dermatitis atópica?
- No
Sí
- 6 ¿Se especifica tabaquismo en la familia?
(independientemente de que fumen o no en la casa)
- No
No fuman
Fuma la madre
Fuma el padre
Fuman ambos

ANEXO 4: CUESTIONARIO DE LOS 6 MESES A LOS PADRES



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

REGISTRO Y ANÁLISIS
EPIDEMIOLÓGICO DE
LAS SIBILANCIAS
Y EL ASMA EN UNA
POBLACIÓN INFANTIL
DE LA RIBERA

6

MESES



01

¿Ha presentado su hijo/a "pitos" o silbidos en el pecho alguna vez en su vida?

Si No

02

¿Cuántas crisis de "pitos" o silbidos en el pecho ha tenido desde que nació?

Ninguna Menos de 3 3 o más

si ha respondido "no" y "ninguna" ir directamente a la pregunta 11

03

¿Ha necesitado acudir a su pediatra por este motivo?

Si No

04

¿Ha necesitado acudir a urgencias por este motivo, al hospital o centro de salud?

Si No

05

¿Ha estado su hijo/a hospitalizado más de 24 horas por este motivo?

Si No

06

¿Ha sido atendido por este motivo por servicios privados (pediatra, servicio de urgencias u hospital) u otros servicios públicos fuera de La Ribera?

Si No

07

¿En alguna ocasión presenta "pitos" o fatiga con las tomas de biberón?

Nunca Algunas veces Con mucha frecuencia



08

¿Qué tipo de medicación suele pautar su pediatra cuando su hijo/a comienza con "pitos" en el pecho?

Inhalada (aerosol) Jarabe Ambas Ninguna

09

¿Le han recetado alguna medicación para utilizar a diario como preventivo de los "pitos" por un tiempo superior a 3 meses?

Ninguna Inhalada (aerosol) Tomada (sobre)
 Ambas

En caso afirmativo indicar si se trata de alguna de las siguientes medicaciones:

Pulmicort® Pulmictan® Budesonida®
 Flixotide® Flusonal® Inalacor®
 Singulair® Seretide® Plusvent®
 Otra (especificar.....)

10

¿Ha tomado alguna vez corticoides orales?(como Estilsona®, Zamene® o Dezacort®)

Si No

11

¿Ha recibido su hijo/a lactancia materna?

No Sí, menos de 3 meses Sí, más de 3 meses

12

¿Ha presentado picores en la piel, o ronchas o habones en codos, tobillos, rodillas o nalgas?

Si No

13

¿Algún médico le ha indicado que padece dermatitis atópica o eczema atópico?

Si No

14

¿Tienen en el domicilio algún animal de compañía de los siguientes?

Perro Gato Otro animal de pelo
 Pájaros/ aves Otro Ningún animal

15

¿Es fumadora la madre del niño en el momento actual?

Si No

16

¿Fuma alguien dentro del domicilio del niño en el momento actual?

Si No

En caso afirmativo, ¿cuántos cigarrillos se fuman en total al día en la casa?
 (por ejemplo: la madre fuma 4 + el padre fuma 5 + otras personas fuman 3 = 12 cigarrillos)

Menos de 10 cigarrillos 10-20 cigarrillos
 Más de 20 cigarrillos

ANEXO 5: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS DEL AÑO

PROYECTO DE INVESTIGACION

RESPIR

**“Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias
y el asma en una Población Infantil de La Ribera”**

FORMULARIO DATOS 1 AÑO

INFORMACIÓN DE SIAS

Episodios hospitalarios

- 1 Episodios de urgencias hospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o bronquiolitis
Ninguno
Menos de 3
3 o más
Fechas:
- 2 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias
Ninguno
Menos de 3
3 o más
Fechas:
- 3 Episodios de hospitalización por broncospasma
Ninguno
Menos de 3
3 o más

Fecha del ingreso y tiempo de estancia hospitalaria en días (d):

1º ingreso (fecha:; d:)

2º ingreso (fecha:; d:)

3º ingreso (fecha:; d:)

(Idem si hubiera más ingresos)

- 4 Positividad del Ag VRS en moco nasal
Nunca*
Al menos 1 vez
*(porque no se ha realizado o porque ha salido negativo)
- 5 Necesidad de traslado a UCIP por broncospasma
Nunca
Al menos 1 vez
- 6 ¿Es un paciente citado o controlado en Consultas Externas ?
No
Sí
- 7 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base?
No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast
Ambos

- 8 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales? No
Al menos 1 vez

Episodios extrahospitalarios

- 9 Episodios de urgencias extrahospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o bronquiolitis Ninguno
Menos de 3
3 o más
Fechas:

- 10 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias Ninguno
Menos de 3
3 o más
Fechas:

- 11 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales? No
Al menos 1 vez

INFORMACIÓN DE ABUCASIS

- 1 Visitas al pediatra relacionadas con broncospasmo Ninguna
Menos de 3
3 o más
Fechas:

- 2 Visitas en las que el pediatra constata la auscultación de sibilancias Ninguna
Menos de 3
3 o más
Fechas:

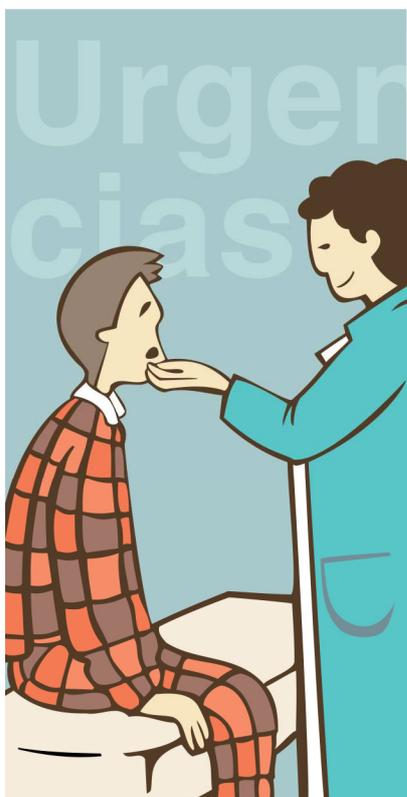
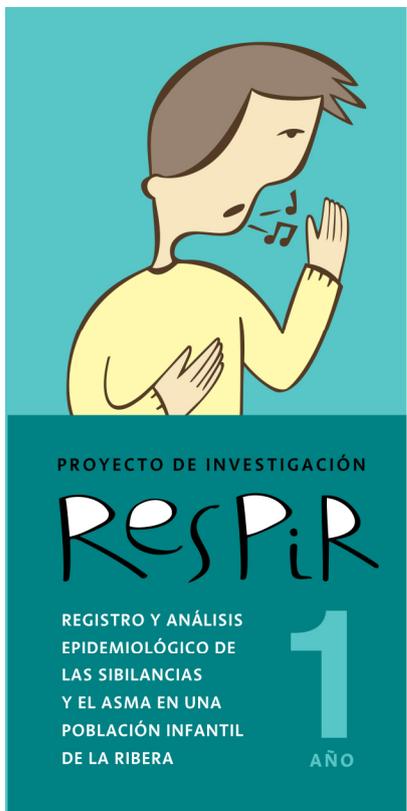
- 3 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base? No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast
Ambos

- 4 ¿Ha pautado el pediatra alguna vez corticoides orales? No
Al menos 1 vez

- 5 ¿Se especifica en alguna visita la existencia de dermatitis atópica? No
Sí

- 6 ¿Se especifica tabaquismo en la familia? (independientemente de que fumen o no en la casa) No
No fuman
Fuma la madre
Fuma el padre
Fuman ambos

ANEXO 6: CUESTIONARIO DEL AÑO A LOS PADRES



01

CUESTIONARIO 1 AÑO

¿Ha presentado su hijo/a "pitos" o silbidos en el pecho alguna vez en sus primeros 12 meses de vida?

Sí No

02

¿Cuántas crisis de "pitos" o silbidos en el pecho ha tenido desde que nació hasta que cumplió 1 año?

Ninguna Menos de 3 3 o más

Si ha respondido "no" y "ninguna" ir directamente a la pregunta 10. Las preguntas hacen referencia a lo ocurrido a lo largo de todo el primer año de vida del niño/a

03

¿Ha necesitado acudir a su pediatra por este motivo ("pitos")?

Sí No

04

¿Ha necesitado acudir a urgencias por este motivo, al hospital o centro de salud?

Sí No

05

¿Ha estado su hijo/a hospitalizado más de 24 horas por este motivo?

Sí, una vez Sí, 2 o más veces No

06

¿Ha sido atendido por este motivo por servicios privados (pediatra, servicio de urgencias u hospital) u otros servicios públicos fuera de La Ribera?

Sí No

07

¿Qué tipo de medicación suele recetarle su pediatra cuando su hijo/a comienza con "pitos" en el pecho?

Inhalada (aerosol) Jarabe Ambas Ninguna

08

¿Le han recetado alguna medicación para utilizar a diario como preventivo de los "pitos" por un tiempo superior a 3 meses?

Ninguna Inhalada (aerosol) Tomada (sobre) Ambas

En caso afirmativo indicar si se trata de alguna de las siguientes medicaciones:

Pulmicort® Pulmictan® Budesonida®
 Flixotide® Flusonal® Inalacor®
 Singulair® Seretide® Plusvent®

Otra (especificar.....)

09

¿Ha tomado alguna vez corticoides orales?(como Estilsona®, Zamene® o Dezacort®)

Sí No

10

¿Algún médico le ha indicado que el niño/a padece asma?

Sí No



11

¿Ha recibido su hijo/a lactancia materna?

No Sí, menos de 6 meses Sí, más de 6 meses

12

¿Ha presentado picores en la piel, o ronchas o habones en codos, tobillos, rodillas o nalgas?

Si No

13

¿Algún médico le ha indicado que padece dermatitis atópica o eczema atópico?

Si No

14

¿Tienen en el domicilio algún animal de compañía?

Perro Gato Otro animal de pelo
 Pájaros/ aves Otro Ningún animal

15

¿Es fumadora la madre del niño en el momento actual?

Si No

16

¿Fuma alguien **dentro** del domicilio del niño en el momento actual?

Si No

En caso afirmativo, ¿cuántos cigarrillos se fuman en total al día en la casa?
 (por ejemplo: la madre fuma 4 + el padre fuma 5 + otras personas fuman 3 = 12 cigarrillos)

Menos de 10 cigarrillos 10-20 cigarrillos
 Más de 20 cigarrillos

17

¿El niño/a asiste a guardería?

Si No

Transcurrido el primer año de vida de su hijo/a, les proponemos la realización de un análisis de sangre para investigar si tiene una base alérgica, lo cual aumenta el riesgo de presentar asma en la edad escolar y puede ser importante tenerlo en cuenta. Se trata de un análisis sencillo realizado por personal perfectamente cualificado, con extracción de un mínimo volumen de sangre. Podrá realizarse en el Hospital de La Ribera o en el Centro de Salud de Alzira según les resulte más cómodo.

Si están interesados, marquen la casilla correspondiente con un nº de teléfono para que les llamemos y podamos concertar una cita. No duden en solicitar todas las aclaraciones que consideren llamando a los teléfonos que les hemos facilitado.

Sí, deseo que le realicen a nuestro hijo/a el citado análisis:

en el Hospital en el Centro de Salud

Nº de teléfono de contacto : _____

No, prefiero que no le hagan al niño/a ningún análisis

ANEXO 7: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS A LOS 3 AÑOS.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

**“Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias
y el asma en una Población Infantil de La Ribera”**

FORMULARIO DATOS 3 AÑOS

INFORMACIÓN DE SIAS

Episodios hospitalarios

- 1 Episodios de urgencias hospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o bronquiolitis
Fechas:
Especificar aquí los correspondientes al último año:.....
.....
- Ninguno
Menos de 3
3 o más
- 2 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias
Fechas:
Especificar aquí los correspondientes al último año:.....
.....
- Ninguno
Menos de 3
3 o más
- 3 Episodios de hospitalización por broncospasmo
- Ninguno
Menos de 3
3 o más

Fecha del ingreso y tiempo de estancia hospitalaria en días (d):

1º ingreso (fecha:; d:)

2º ingreso (fecha:; d:)

3º ingreso (fecha:; d:)

(Idem si hubiera más ingresos)

Especificar aquí los correspondientes al último año:.....
.....

- 4 Positividad del Ag VRS en moco nasal
*(porque no se ha realizado o porque ha salido negativo)
- Nunca*
Al menos 1 vez
- 5 Necesidad de traslado a UCIP por broncospasmo
- Nunca
Al menos 1 vez

- 6 ¿Es un paciente citado o controlado en Consultas Externas en el último año? No
Sí
- 7 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base en el último año? No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast
Ambos
- 8 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales en el último año? No
Al menos 1 vez

Episodios extrahospitalarios

- 9 Episodios de urgencias extrahospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o bronquiolitis
Fechas: Ninguno
Menos de 3
3 o más
- 10 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias
Fechas: Ninguno
Menos de 3
3 o más
- 11 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales? No
Al menos 1 vez

INFORMACIÓN DE ABUCASIS

- 1 Visitas al pediatra relacionadas con broncospasmo
Fechas: Ninguna
Menos de 3
3 o más
Especificar aquí los correspondientes al último año:.....
.....
- 2 Visitas en las que el pediatra constata la auscultación de sibilancias
Fechas: Ninguna
Menos de 3
3 o más
Especificar aquí los correspondientes al último año:.....
.....
- 3 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base en el último año? No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast

(incluida neonatal)

GEA

ITU

Apendicitis/ peritonitis

Exantemáticas

Cutáneas (absceso, celulitis)

Adenopatías relevantes

Parasitosis

OTRAS
(especificar) :

*No incluir las bronquitis, puesto que ya están recogidas en otros apartados
No incluir infecciones locales tipo conjuntivitis, balanitis, orquiepididimitis.... En caso de duda, incluir en “otras”.

ANEXO 8: CUESTIONARIO DE LOS 3 AÑOS A LOS PADRES



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

REGISTRO Y ANÁLISIS
EPIDEMIOLÓGICO DE
LAS SIBILANCIAS
Y EL ASMA EN UNA
POBLACIÓN INFANTIL
DE LA RIBERA

3 AÑOS



Fecha de cumplimentación:

Queridos padres: siguiendo con el protocolo del estudio RESPIR en el que participa su hijo/a, les remitimos el cuestionario correspondiente a los **3 años de vida** para su cumplimentación. Lean atentamente las preguntas y respondan marcando con una cruz (X) la respuesta que corresponda. Pueden devolver el cuestionario por correo en el sobre prefranqueado adjunto o entregarlo en el Centro de Salud de Alzira a la atención de la Dra. López. Gracias de nuevo por su atención y reciban un cordial saludo.

Si necesitan alguna aclaración, no duden en contactar con:

Dr. Pérez Tarazona sanperez@hospital-ribera.com Telf. 962458470
Dra. Alfonso jalfonso@hospital-ribera.com Telf. 962458179

CUESTIONARIO 3 AÑOS

01

¿Ha presentado su hijo/a "pitos" o silbidos en el pecho alguna vez en su vida?

Sí No

02

¿Ha presentado su hijo/a "pitos" o silbidos en el pecho alguna vez en los últimos 12 meses?

Sí No

03

¿Cuántas crisis de "pitos" o silbidos en el pecho ha tenido en los últimos 12 meses?

Ninguna Menos de 3 3 ó más

SI HA RESPONDIDO "NO" Y "NINGUNA" IR DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA 11

LAS PREGUNTAS HACEN REFERENCIA SÓLO A LO OCURRIDO
A LO LARGO DEL ÚLTIMO AÑO DEL NIÑO/A (DESDE SUS 2 AÑOS)

04

¿Ha necesitado acudir a su pediatra por este motivo ("pitos")?

Sí, menos de 3 veces Sí, más de 3 veces No

05

¿Ha necesitado acudir a urgencias por este motivo?

Sí, menos de 3 veces Sí, más de 3 veces No

06

¿Ha estado su hijo/a hospitalizado más de 24 horas por este motivo?

Sí, una vez Sí, 2 o más veces No

07

¿Ha sido atendido por este motivo por servicios privados (pediatra, servicio de urgencias u hospital) u otros servicios públicos fuera de La Ribera?

Sí No

08

¿Qué tipo de medicación suele recetarles su pediatra cuando su hijo/a comienza con "pitos" en el pecho?

Inhalada (aerosol) Jarabe Ambas Ninguna

09

¿Le han recetado alguna medicación para utilizar a diario como preventivo de los "pitos" por un tiempo superior a 3 meses?

Ninguna Inhalada (aerosol) Tomada (sobre) Ambas

En caso afirmativo indicar si se trata de alguna de las siguientes medicaciones:

Pulmicort® Pulmictan® Budesonida® Flicotide®
 Flusonal® Inalacor® Singulair® Seretide®
 Plusvent® Otra (especificar): _____

10

¿Ha tomado alguna vez corticoides orales (como Estilsona®, Zamene® o Dezacort®)?

No Sí



LAS PREGUNTAS HACEN REFERENCIA SÓLO A LO OCURRIDO A LO LARGO DEL ÚLTIMO AÑO DEL NIÑO/A (DESDE SUS 2 AÑOS)

11

¿Algún médico le ha indicado que el niño/a padece asma?
No Sí

12

¿Ha presentado alguna vez picores en la piel, o ronchas o habones en codos, tobillos, rodillas o nalgas?
No Sí

13

¿Algún médico le ha indicado que padece dermatitis atópica o eczema atópico?
No Sí

14

¿Tienen en el domicilio algún animal de compañía?
 Perro Gato Otro animal de pelo
 Pájaros/aves Otro/Ningún animal

15

En caso afirmativo, ¿cuánto tiempo hace que lo tienen?
 Menos de 1 año Más de 1 año

16

¿Es fumadora la madre del niño en el momento actual?
No Sí

17

¿Es fumador el padre del niño en el momento actual?
No Sí

¿Fuma alguien dentro del domicilio del niño en el momento actual?
No Sí

18

En caso afirmativo, ¿cuántos cigarrillos se fuman en total al día en la casa? (por ejemplo: la madre fuma 4 + otras personas fuman 3 = 12 cigarrillos)

Menos de 10 cigarrillos 10-20 cigarrillos
 Más de 20 cigarrillos

¿A qué edad inició el niño/a la asistencia a guardería/colegios?

Antes de los 12 meses
 Entre los 12 y los 18 meses
 Después de los 18 meses
 No ha asistido nunca a guardería/colegio

Transcurridos los primeros 3 años de vida de su hijo/a, de nuevo les proponemos la realización de una prueba sencilla para investigar si tiene una base alérgica, lo cual aumenta el riesgo de presentar asma en la edad escolar y puede ser importante tenerlo en cuenta. Aunque se trata de la misma prueba ya propuesta con anterioridad, les volvemos a facilitar información detallada sobre la misma. Podrá realizarse en el Hospital de La Ribera o en el Centro de Salud de Alzira según les resulte más cómodo.

Si están interesados, marquen la casilla correspondiente con un nº de teléfono para que les llamemos y podamos concertar la cita. No duden en solicitar todas las aclaraciones que consideren llamando a los teléfonos que les hemos facilitado.

Sí, deseo que le realicen a nuestro hijo/a la prueba de alergia:
 en el Hospital en el Centro de Salud

Nº de teléfono de contacto:

No, prefiero que no le hagan al niño/a ningún análisis

Teléfonos de contacto:

Dr. Pérez Tarazona: 962458470 - Dra. Alfonso: 962458179

Código de protocolo: HR-SPI-12-2006

Número de paciente:-----

ANEXO 9: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS A LOS 6 AÑOS.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

FORMULARIO DATOS 6 AÑOS

TODO HACE REFERENCIA A LO ACONTECIDO ENTRE LOS 3 Y LOS 6 AÑOS

INFORMACIÓN DE SIAS

Episodios hospitalarios

- 2 Episodios de urgencias hospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis Ninguno
Menos de 3
3 o más

Fechas:
Especificar aquí los correspondientes al último año:.....
.....

- 2 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias Ninguno
Menos de 3
3 o más

Fechas:
Especificar aquí los correspondientes al último año:.....
.....

- 3 Episodios de hospitalización por broncospasmo Ninguno
Menos de 3
3 o más

Fecha del ingreso y tiempo de estancia hospitalaria en días (d):

1º ingreso (fecha:; d:)

2º ingreso (fecha:; d:)

3º ingreso (fecha:; d:)

(Idem si hubiera más ingresos)

Especificar aquí los correspondientes al último año:.....
.....

- 4 Necesidad de traslado a UCIP por broncospasmo Nunca
Al menos 1 vez

- 5 ¿Es un paciente citado o controlado en Consultas Externas en el último año? No
Sí

- 6 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base en el último año? No consta
 No toma ninguno
 Corticoide Inhalado
 Montelukast
 Ambos
 Combinación corticoide inhalado + LABA
- 7 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales entre los 3 y los 6 años? No
 Al menos 1 vez
- 8 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales en el último año? No
 Al menos 1 vez

Episodios extrahospitalarios

- 9 Episodios de urgencias extrahospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o asma Ninguno
 Menos de 3
 3 o más
 Fechas:
- 10 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias Ninguno
 Menos de 3
 3 o más
 Fechas:
- 11 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales entre los 3 y los 6 años? No
 Al menos 1 vez
- 12 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales en el último año? No
 Al menos 1 vez

INFORMACIÓN DE ABUCASIS

- 2 Visitas al pediatra relacionadas con broncospasmo Ninguna
 Menos de 3
 3 o más
 Fechas:
 Especificar aquí los correspondientes al último año:.....

- 2 Visitas en las que el pediatra constata la auscultación de sibilancias Ninguna
 Menos de 3
 3 o más
 Fechas:
 Especificar aquí los correspondientes al último año:.....

- 3 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base No consta

en el último año?

No toma ninguno

Corticoide Inhalado

Montelukast

Ambos

Combinación corticoide inhalado + LABA

4 ¿Ha pautado el pediatra alguna vez corticoides orales? No
entre los 3 y los 6 años? Al menos 1 vez

5 ¿Ha pautado el pediatra alguna vez corticoides orales? No
en el último año? Al menos 1 vez

6 ¿Se especifica en alguna visita la existencia No
de dermatitis atópica entre los 3 y los 6 años? Sí

7 ¿Se especifica en alguna visita la existencia No
de dermatitis atópica en el último año? Sí

ANEXO 10: CUESTIONARIO DE LOS 6 AÑOS A LOS PADRES



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

REGISTRO Y ANÁLISIS
EPIDEMIOLÓGICO DE
LAS SIBILANCIAS
Y EL ASMA EN UNA
POBLACIÓN INFANTIL
DE LA RIBERA

6 AÑOS



01

02

03

04

05

06

07

08

09

10

Fecha de cumplimentación:

Queridos padres: siguiendo con el protocolo del estudio RESPIR en el que participa su hijo/a, les remitimos el cuestionario correspondiente a los **6 años de vida** para su cumplimentación. Lean atentamente las preguntas y respondan marcando con una cruz (X) la respuesta que corresponda. Pueden devolver el cuestionario por correo en el sobre prefranqueado adjunto o entregarlo en el Centro de Salud de Alzira a la atención de la Dra. López. Gracias de nuevo por su atención y reciban un cordial saludo.

Si necesitan alguna aclaración, no duden en contactar con:

Dra. Amat Telf. 962458470
Dra. Alfonso Telf. 962458179

CUESTIONARIO 6 AÑOS

¿Ha presentado su hijo/a "pitos" o silbidos en el pecho alguna vez entre los 3 y los 6 años?

Sí No

¿Ha presentado su hijo/a "pitos" o silbidos en el pecho alguna vez en los últimos 12 meses?

Sí No

¿Cuántas crisis de "pitos" o silbidos en el pecho ha tenido en los últimos 12 meses?

Ninguna Menos de 3 3 ó más

SI HA RESPONDIDO "NO" Y "NINGUNA" IR DIRECTAMENTE A LA PREGUNTA 11

Atención: todas las preguntas hacen referencia a lo acontecido únicamente entre los 3 y los 6 años de edad. Los datos correspondientes a edades anteriores ya fueron recogidos en cuestionarios previos.

¿Ha necesitado acudir a su pediatra por este motivo ("pitos")?

Sí, menos de 3 veces Sí, más de 3 veces No

¿Ha necesitado acudir a urgencias por este motivo?

Sí, menos de 3 veces Sí, más de 3 veces No

¿Ha estado su hijo/a hospitalizado más de 24 horas por este motivo?

Sí, una vez Sí, 2 o más veces No

¿Ha sido atendido por este motivo por servicios privados (pediatra, servicio de urgencias u hospital) u otros servicios públicos fuera de La Ribera?

Sí No

¿Qué tipo de medicación suele recetarles su pediatra cuando su hijo/a comienza con "pitos" en el pecho?

Inhalada (aerosol) Jarabe Ambas Ninguna

¿Le han recetado alguna medicación para utilizar a diario como preventivo de los "pitos" por un tiempo superior a 3 meses?

Ninguna Inhalada (aerosol) Tomada (sobre) Ambas

En caso afirmativo indicar si se trata de alguna de las siguientes medicaciones:

Pulmicort® Pulmiclan® Budesonida® Flixotide®
 Flusonal® Inalacor® Singulair® Seretide®
 Plusvent® Otra (especificar): _____

¿Ha tomado alguna vez corticoides orales (como Estilsona®, Zamene® o Dezacort®)?

No Sí



11
12
13
14
15
16
17

- 11 ¿Algún médico le ha indicado que el niño/a padece asma?
No Sí
- 12 ¿Ha presentado alguna vez picores en la piel, o ronchas o habones en codos, tobillos, rodillas o nalgas entre los 3 y los 6 años?
No Sí
- 13 ¿Algún médico le ha indicado que padece dermatitis atópica o eczema atópico entre los 3 y los 6 años?
No Sí
- 14 ¿Tienen en el domicilio algún animal de compañía?
 Perro Gato Otro animal de pelo
 Pájaros/aves Otro/Ningún animal
- En caso afirmativo, ¿cuánto tiempo hace que lo tienen?
 Menos de 1 año Más de 1 año
- 15 ¿Es fumadora la madre del niño en el momento actual?
No Sí
- 16 ¿Es fumador el padre del niño en el momento actual?
No Sí
- 17 ¿Fuma alguien dentro del domicilio del niño en el momento actual?
No Sí
- En caso afirmativo, ¿cuántos cigarrillos se fuman en total al día en la casa? (por ejemplo: la madre fuma 4 + otras personas fuman 3 = 12 cigarrillos)
 Menos de 10 cigarrillos 10-20 cigarrillos
 Más de 20 cigarrillos

Transcurridos los 6 primeros años de vida de su hijo/a, les proponemos la realización de las pruebas de alergia, cuyo resultado aporta información acerca del riesgo de presentar asma en edades posteriores. Las pruebas se realizarán según el método habitual, que no es doloroso y permite conocer los resultados al instante (conocido como pruebas cutáneas o prick-test). Si están interesados, marquen la casilla correspondiente con un nº de teléfono para que les llamemos y podamos concertar una cita. No duden en solicitar todas las aclaraciones que consideren llamando a los teléfonos que les hemos facilitado.

Sí, deseo que le realicen a nuestro hijo/a la prueba de alergia:

Nº de teléfono de contacto: _____

No, prefiero que no le hagan al niño/a ningún análisis

Teléfonos de contacto:
 Dra. Amat Telf. 962458470 – Dra. Alfonso Telf. 962458179

Código de protocolo: HR-SPI-12-2006
 Número de paciente: _____

ANEXO 11: INFORMACIÓN A LOS PADRES SOBRE LAS PRUBAS CUTÁNEAS DE ALERGIA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El prick-test o pruebas cutáneas son unas pruebas que se realizan para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Se trata de un método rápido, sencillo y eficaz para valorar posibles alergias a diferentes sustancias (alergenos).

¿Cómo debe prepararse el niño/a para las pruebas?

- No es necesaria ninguna preparación especial; será suficiente con observar algunas normas.
- No es necesario realizar estas pruebas en ayunas.
- No tomará antihistamínicos (medicamentos para el picor y a veces administrados en el contexto de catarros), durante al menos la semana previa a la prueba (consulte a la persona que vaya a realizar la prueba).
- Procure que el niño/a lleve ropa cómoda y no le ponga ningún tipo de crema o loción sobre la piel de la cara interna de los antebrazos.

¿Cómo se realizan?

Son unas pruebas indoloras, como mucho podrá notar algún picor o sensación de hinchazón.

En la cara interna del antebrazo se aplican unas gotas de diferentes sustancias (los alérgenos) previa limpieza de la piel con suavidad (para este estudio se aplicarán 13 gotas, correspondientes a 13 alérgenos diferentes). A continuación, con una lanceta de 1mm de punta, se realiza una pequeña punción superficial en la piel, indolora, a través de cada una de las gotas. En pocos minutos puede aparecer picor, enrojecimiento y algún habón. No debe rascarse, ya que podría modificar el resultado de la prueba. Tras 15 minutos aproximadamente, le medirán el diámetro de los habones que se hayan producido.

Siempre se realizan 2 mediciones de control, una con solución salina y otra con histamina:

- Control negativo: ninguna persona debe reaccionar (solución salina)
- Control positivo: toda persona debe presentar reacción (histamina)

La prueba se considera POSITIVA cuando aparece un habón como mínimo 3mm de diámetro o de tamaño mayor que el control positivo.

Por el contrario la prueba es NEGATIVA cuando no hay ninguna reacción y sólo aparece el habón en el control positivo.

En algunos casos una prueba positiva no indica necesariamente ser la causante de los síntomas que presenta el niño; únicamente indica que existe una sensibilización.

La duración de la sensación de picor o hinchazón desaparecerá en unos minutos (entre 15 y 30 minutos); si fuera necesario se podría aplicar compresas frías o alguna pomada con corticoides.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL TUTOR LEGAL

Realización del prick test

Nombre y apellidos del niño/a

.....

Nombre y apellidos del tutor legal que firma

.....

Tutor legal

1.-Por favor lea atentamente este documento.

2.-Si tiene alguna duda o quiere más información, puede preguntarle al médico ahora.

3.-Por favor compruebe que toda la información de este documento es correcta y si es así firme en el lugar indicado

• Soy el padre/madre/tutor legal (tachar lo que no proceda) de

.....

• Estoy de acuerdo en que se le practique a este un prick test. Este consiste en colocar una gota de cada reactivo en la piel y luego atravesar dicha gota con una lanceta, introduciendo en la piel una parte mínima de dicha gota. Todo ello me ha sido explicado correctamente, y en un lenguaje comprensible para mí, por el médico firmante. Se me ha indicado que tiene nulos o mínimos efectos secundarios y que el riesgo vital es menor de 1 por cada dos millones de pruebas.

• Declaro que el niño-adolescente está sin síntomas en la actualidad.

Firma

fecha

.....

Médico/Enfermera

He explicado la técnica del prick al padre/madre/tutor legal (tachar lo que no proceda) arriba firmante, con palabras y términos comprensibles para este. considero que ha sido adecuadamente informado y ha aceptado

Nombre

Firma

fecha

.....