



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

---

# **EPIDEMIOLOGÍA Y ESTUDIO DEL ASMA Y LA ATOPIA INFANTIL EN LA CIUDAD DE ZARAGOZA**

**NIEVES SEGURA ARAZURI**

---

**TESIS DOCTORAL**

**DIRECTORES: DR. D. CARLOS COLÁS SANZ  
DR. D. ANTONIO SEBASTIÁN ARIÑO**

**ZARAGOZA, 2009**

DR. D. CARLOS COLÁS SANZ, JEFE DE SERVICIO DE ALERGOLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA DE ZARAGOZA, HAGO CONSTAR:

Que D<sup>a</sup>. Nieves Segura Arazuri ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Epidemiología y estudio del asma y la atopia infantil en la ciudad de Zaragoza”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodológico adecuados para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para el caso.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Zaragoza, a 24 de marzo de 2009.

Fdo.: Dr. D. Carlos Colás Sanz

DR. D. ANTONIO SEBASTIÁN ARIÑO, PROFESOR ASOCIADO DE NEUMOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, HAGO CONSTAR:

Que D<sup>a</sup>. Nieves Segura Arazuri ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Epidemiología y estudio del asma y la atopia infantil en la ciudad de Zaragoza”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodológico adecuados para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para el caso.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Zaragoza, a 24 de marzo de 2009.

Fdo.: Dr. D. Antonio Sebastián Ariño

**A mis padres**

**A Sama**

**A mis hijos, Jorge y María**

La realización de este estudio no habría sido posible sin la colaboración de muchas personas, a las cuales debo mi agradecimiento. Especialmente:

Al Dr. Carlos Colás Sanz, director de tesis, por apoyar desde el principio este proyecto, impulsarlo e implicarse completamente en él.

Al Dr. Antonio Sebastián Ariño, director de tesis, por el impulso inicial del proyecto y por su consejo y experiencia corrigiendo y discutiendo detalles de esta tesis.

Al equipo de enfermería del Servicio de Alergia del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza: Carmen Abadía, Bertha Ariza, Asunción Bretos, Virginia Roche, Javier Saldaña y Lourdes Sobrino. Por su disponibilidad, diligencia y eficacia .

A todo el Servicio de Alergia del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, por darme la posibilidad de desarrollar este proyecto, facilitarme su diseño y coordinación y por participar en el trabajo de campo.

A mis padres, por su generoso e incondicional apoyo en todo momento y su constante estímulo.

A Sama, que en todo momento ha estado a mi lado. Sin él nunca habría llegado hasta aquí.

# ÍNDICE

1. Introducción .....	10
1.1. Concepto y usos de la Epidemiología .....	12
1.2. Atopia.....	14
1.2.1. Epidemiología .....	14
1.2.2. Concepto .....	15
1.2.3. Diagnóstico .....	24
1.2.4. Tratamiento.....	29
1.3. Asma.....	30
1.3.1. Epidemiología .....	30
1.3.2. Concepto .....	31
1.3.3. Diagnóstico .....	34
1.3.4. Tratamiento.....	49
1.4. Rinitis .....	50
1.4.1. Epidemiología .....	50
1.4.2. Concepto .....	50
1.4.3. Diagnóstico .....	51
1.4.3. Clasificación.....	53
1.4.5. Tratamiento.....	54
1.5. Hipersensibilidad a alimentos.....	54
1.5.1. Epidemiología .....	54
1.5.2. Concepto .....	56
1.5.3. Diagnóstico .....	57
1.5.4. Tratamiento.....	58
1.6. Dermatitis atópica.....	58
1.6.1. Epidemiología .....	58
1.6.2. Concepto .....	59
1.6.3. Diagnóstico .....	60
1.6.4. Tratamiento.....	61
1.7. Cuestionario: proyecto ISAAC.....	62
1.8. Aspectos éticos .....	70
1.9. Agradecimientos.....	71
2. Hipótesis.....	72
3. Objetivos.....	75

4. Material y métodos .....	77
4.1. Población a estudio .....	78
4.2. Cálculo del tamaño muestral .....	79
4.3. Planteamiento .....	79
4.4. Cronograma .....	81
4.5. Cuestionario .....	84
4.6. Medición de óxido nítrico exhalado .....	87
4.7. Espirometría basal .....	87
4.8. Pruebas cutáneas .....	87
4.9. Consideraciones finales .....	88
4.10. Análisis estadístico .....	89
5. Resultados .....	90
5.1. Participación .....	91
5.2. Características generales de la muestra .....	93
5.3. Epidemiología del asma .....	94
5.3.1. Descripción de los resultados del cuestionario sobre sibilancias (Q1) .....	94
5.3.2. Prevalencia de asma según interpretación del cuestionario Q1 .....	97
5.3.3. Resultados del cuestionario Q4 sobre características de la población y relación con la presencia de asma .....	99
5.3.3.1. Descripción de los resultados del cuestionario Q4 .....	99
5.3.3.2. Relación entre la presencia de asma y las respuestas al cuestionario sobre características de la población (Q4) .....	102
5.3.4. Resultados de las pruebas cutáneas de alergia y relación con la presencia de asma .....	107
5.3.4.1. Resultados de las pruebas cutáneas en la población a estudio .....	107
5.3.4.2. Relación entre la presencia de asma y las pruebas cutáneas .....	108
5.3.5. Relación entre la presencia de asma y resultados de la espirometría forzada y la medición de óxido nítrico en aire espirado .....	112
5.3.5.1. Descripción de los resultados de la maniobra espirométrica y la fracción de óxido nítrico en aire espirado .....	112
5.3.5.2. Relación entre la presencia de asma y los valores de la espirometría y medición de óxido nítrico en aire espirado .....	116
5.3.6. Resultados del cuestionario sobre rinitis (Q2) y relación	

con la presencia de asma.....	119
5.3.6.1. Descripción de los resultados del cuestionario (Q2) sobre rinitis.....	119
5.3.6.2. Relación entre la presencia de asma y las respuestas al cuestionario sobre rinitis (Q2) .....	124
5.4. Rinitis .....	126
5.4.1. Resultados del cuestionario (Q4) sobre características de la población y relación con la presencia de rinitis .....	126
5.4.2. Resultados de las pruebas cutáneas y relación con la presencia de rinitis .....	130
5.5. Eczema.....	131
5.5.1. Descripción de los resultados del cuestionario (Q3) sobre eczema .....	131
5.5.2. Relación entre la presencia de asma y las respuestas al cuestionario (Q3) sobre eczema .....	135
5.5.3. Relación entre la presencia de rinitis y las respuestas al cuestionario (Q3) sobre eczema .....	136
5.6. Regresión logística .....	137
6. Discusión.....	139
6.1. Consideraciones preliminares .....	140
6.2. Participación .....	140
6.3. Asma.....	142
6.4. Rinitis .....	150
6.5. Eczema.....	153
7. Conclusiones .....	156
8. Bibliografía.....	159
9. Anexos.....	175

# **1. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades alérgicas han aumentado en las últimas décadas en todo el mundo. Estas enfermedades, entre las que se encuentran el asma, la rinoconjuntivitis alérgica y la dermatitis atópica, son frecuentes en la infancia y constituyen una gran carga en cuanto al malestar y a la pérdida de calidad de vida que originan a los individuos afectados y el gran coste que suponen para las familias y las administraciones. Constituyen, pues, un problema global de salud con una importante carga social y económica.

La atopia se ha definido como una predisposición genética a responder frente a estímulos ambientales comunes (alergenos) con la producción de cantidades significativamente altas de anticuerpos IgE específicos. Esta patología está asociada con diferentes tipos de sintomatología que cubren un amplio espectro, desde individuos asintomáticos hasta aquéllos que muestran asma bronquial, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

La gran variabilidad de los fenotipos atópicos muestra la complejidad de este tipo de enfermedades, pudiendo ser un reflejo de su carácter multifactorial, es decir, de la implicación tanto de factores genéticos como ambientales.

El asma se considera la enfermedad alérgica más prevalente después de la rinitis. El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia en España.

El aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas está claramente relacionado con las características del estilo de vida occidental, en el que se engloban factores como los hábitos dietéticos, el tamaño familiar, el acceso a la salud, la exposición a los alergenos y otros factores aun desconocidos.

Las enfermedades alérgicas afectan en la actualidad a más de una cuarta parte de la población española y se prevé que su incidencia continúe incrementándose en los próximos años, lo cual supone una enorme carga económica. En la actualidad se calcula que las principales enfermedades alérgicas suponen unos costes sanitarios directos e indirectos de unos 19.000 millones de euros (European White Paper 2000). Estimamos pues que tiene

una enorme relevancia reflejar la situación que la patología alérgica tiene en la infancia en la ciudad de Zaragoza.

La progresiva importancia que ha adquirido la medicina preventiva durante los últimos años en salud pública, en calidad y planificación entre otros campos, estimula la realización de estudios epidemiológicos que nos ayudan a conocer la realidad de la patología en nuestro entorno, con vistas a instaurar unas buenas medidas de planificación de la salud.

Es muy importante que el colectivo médico tome conciencia de la gran labor que pueden realizar en la prevención de la enfermedad alérgica, si el diagnóstico se realiza de forma adecuada y precoz.

### **1.1. CONCEPTO Y USOS DE LA EPIDEMIOLOGÍA.**

La epidemiología es la disciplina científica que estudia la frecuencia y distribución de fenómenos relacionados con la salud y sus determinantes en poblaciones específicas, y la aplicación de este estudio al control de problemas de salud<sup>1</sup>.

Su *estudio* incluye las investigaciones caracterizadas por la simple vigilancia y observación de fenómenos para medir su magnitud y sugerir hipótesis sobre su origen. Este tipo de investigaciones reciben el calificativo de *descriptivas*. Pero también incluye las investigaciones dirigidas a contrastar estas hipótesis mediante estudios observacionales y experimentales. Estas investigaciones reciben el nombre de *analíticas*.

La epidemiología no sólo estudia enfermedades sino *todo tipo de fenómenos relacionados con la salud*, el uso de servicios de salud o la calidad de vida relacionada con la salud, entre otros. Los *determinantes* de estos fenómenos son todos los factores físicos, biológicos, sociales, culturales y de comportamiento que influyen sobre la salud. Los fenómenos relacionados con la salud y sus posibles determinantes dan lugar a algunas de las clasificaciones de las ramas de la epidemiología.

Por último, la epidemiología es una disciplina básica de la salud pública y de la medicina clínica, porque sus conocimientos pueden y deben ser aplicados al control de problemas de salud en ambos campos. Estas aplicaciones de la epidemiología permiten su clasificación en dos ramas. La epidemiología general o de salud pública y la epidemiología clínica. La distinción entre ambas ramas no estriba tanto en las técnicas utilizadas como en la porción de la historia natural de la enfermedad que es estudiada por cada una de ellas.

La *epidemiología de salud pública* estudia la primera parte de esta cadena de sucesos, es decir, la frecuencia y distribución de la enfermedad y sus determinantes, factores de riesgo o protección. Para ello se fija en sujetos sanos, generalmente viviendo en la comunidad, a los que sigue para observar como enferman. La *epidemiología clínica* estudia la frecuencia y distribución de las consecuencias de la enfermedad y sus determinantes, los factores pronósticos. Para ello, suele fijarse en sujetos enfermos en los que mide posibles factores pronósticos y los sigue para observar la evolución de la enfermedad.

Sin embargo el rasgo que más diferencia a la epidemiología de otras disciplinas biológicas es el estudio de la frecuencia de fenómenos en grupos de sujetos, en *poblaciones*.

Los factores causales aumentan la frecuencia o probabilidad de desarrollar una enfermedad -son factores de riesgo- pero no aseguran su desarrollo.

Para poner de manifiesto su efecto se necesitan grupos de personas en los que medir la frecuencia de la enfermedad y compararla entre los expuestos y no expuestos al factor etiológico.

El fin último de la epidemiología es controlar los problemas de salud. Para ello la epidemiología genera información en tres campos. Primero, sobre la historia natural de las enfermedades y la eficacia de medidas preventivas y curativas que pretenden modificar dicha historia de forma más favorable para el ser humano. Segundo, para formular, ejecutar y evaluar planes y programas de

salud que mejoren el nivel de salud de las poblaciones. Tercero, para mejorar el proceso de toma de decisiones clínicas, dirigidas a mejorar la salud de sujetos enfermos y al desarrollo de protocolos o guías clínicas

La epidemiología ha demostrado que muchas enfermedades son prevenibles o controlables.

Asimismo, ha identificado los determinantes de los problemas de salud y ha comprobado que la intervención es posible y además eficaz. Por todo ello, es considerada una ciencia básica de la medicina preventiva y la salud pública.

## **1.2. ATOPIA.**

Las enfermedades alérgicas han aumentado en las últimas décadas a nivel mundial. Entre estas enfermedades se encuentran el asma, la rinoconjuntivitis alérgica y la dermatitis atópica. Todas ellas tienen una gran prevalencia en la edad infantil y constituyen un problema de salud pública. Suponen un gran consumo de recursos sanitarios y son la causa más frecuente de absentismo escolar. Los avances en la farmacoterapia, inmunoterapia y los esfuerzos de prevención se encaminan a intentar contener estas enfermedades

La OMS ha clasificado las enfermedades alérgicas comunes (asma inducido por alérgenos, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria y por fármacos) entre las seis patologías más frecuentes que afectan a la población del mundo. En España, las enfermedades alérgicas suelen ser uno de los principales motivos de consulta en atención primaria, en un porcentaje que oscila entre el 3 y el 5% según los centros estudiados.

### **1.2.1. Epidemiología.**

En España, y de modo indirecto, se dispone de los datos obtenidos tras el proyecto *Alergológica 2005*<sup>2</sup> sobre factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en dicho año. En el año 2004 la Junta Directiva de la Sociedad Española de Alergología e

Inmunología Clínica se planteó, con la ayuda de la industria farmacéutica, llevar a cabo un proyecto con características metodológicas similares al primer estudio realizado, Alergológica 1992<sup>3</sup>. Dicho estudio se elaboró en España tras la recogida de información de 4000 pacientes que acudían por primera vez a la consulta del alergólogo. En aquellos momentos participaron cerca de trescientos alergólogos en colaboración con epidemiólogos y estadísticos.

Alergológica 2005 se adaptó a los cambios demográficos y a los conocimientos actuales de la especialidad.

Las enfermedades alérgicas afectan en la actualidad a más de una cuarta parte de la población española. Constituyen, pues, un problema global de salud con una importante carga social y económica. Estimamos por ello que tiene una enorme relevancia reflejar la situación que la patología alérgica tiene en la infancia en la ciudad de Zaragoza.

### **1.2.2. Concepto.**

Atopia procede del término griego *atopos* (fuera de lugar). La palabra atopia se usa para describir las enfermedades mediadas por IgE. La atopia se ha definido como una predisposición genética a responder frente a estímulos ambientales comunes (alergenos) con la producción de cantidades significativamente altas de anticuerpos IgE específicos. Esta patología está asociada con diferentes tipos de sintomatología que cubren un amplio espectro: desde individuos asintomáticos a otros que muestran asma bronquial, rinitis alérgica o dermatitis atópica.. La tendencia familiar a padecer enfermedades alérgicas es bien conocida, de tal manera que se encuentra un antecedente familiar en el 70% de los casos. Si ambos padres son alérgicos, el riesgo de tener alergia en uno de los hijos es del 80%, mientras que si sólo lo es uno de los padres el riesgo es del 60%. La condición atópica es valorada actualmente por medio de pruebas cutáneas con alergenos o cuantificando los niveles de IgE sérica específica. Se estima que el 30-50% de la población de los países desarrollados es atópica.

La gran variabilidad de los fenotipos atópicos muestra la complejidad de este tipo de enfermedades, pudiendo ser un reflejo de su carácter multifactorial, es decir, de la implicación, tanto de factores genéticos como ambientales.

Las enfermedades alérgicas comparten varias características, como la producción de IgE en respuesta al contacto con los alérgenos<sup>4</sup>. Dos estudios han comunicado un aumento de los niveles de IgE específica contra alérgenos habituales en la población<sup>5</sup>, así como la presencia, cada vez más frecuente, de un balance inadecuado entre los perfiles de citocinas de las poblaciones linfocitarias Th1-Th2, la existencia de una historia familiar de enfermedades alérgicas y, algunas veces, la expresión de distintas manifestaciones atópicas en un mismo individuo. A menudo, encontramos a pacientes que durante su primera infancia han sufrido dermatitis atópica, rinitis en su juventud y asma al llegar a la edad adulta. Así, distintos subtipos de enfermedad pueden resultar en situaciones clínicas similares dependiendo de la carga genética del individuo, que determinará el órgano de choque y, sobre todo, de la exposición a diferentes factores ambientales. Entre estos factores son varios los que se han destacado como causa del aumento de prevalencia de estas enfermedades:

a/ Estatus socioeconómico.

El aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas está claramente relacionado con las características del estilo de vida occidental, en el que se engloban factores como los hábitos dietéticos, el tamaño familiar, el acceso a la salud, la exposición a los alérgenos y otros factores aún desconocidos.

b/ Condición social.

Durante 11 años en Noruega, estudiando una cohorte de 2819 personas, Eagan y cols., en 2004, concluían que los individuos con menor nivel educativo tenían un mayor riesgo de desarrollar asma y síntomas alérgicos, tras ajustarse por sexo y edad, y por padecer rinitis polínica, tabaquismo y exposición

ocupacional. Dicho indicador cultural era expresivo de una especial exposición a agentes del entorno social y del comportamiento personal<sup>5</sup>.

c/ Edad y sexo.

En la infancia, los niños presentan mayor frecuencia de sibilancias, de asma diagnosticada y asma más grave<sup>6</sup>, y una mayor utilización de los servicios de atención primaria para el tratamiento del asma que las niñas<sup>5</sup>. Al llegar a la pubertad, las diferencias en la incidencia del asma entre los varones y las mujeres disminuyen<sup>7</sup>.

d/ Tamaño familiar.

Muchos autores han demostrado que el número de hermanos está inversamente relacionado con la prevalencia de alergia a los inhalantes, de polinosis, de eczema atópico, de sensibilización cutánea y de presencia de IgE específica. La prevalencia parece ser mayor en hermanos mayores de sexo masculino<sup>8</sup>.

e/ Infecciones.

La "hipótesis de la higiene"<sup>9</sup>, según la cual la aparición de algunas infecciones en la primera infancia puede prevenir la sensibilización alérgica, esta siendo debatida de forma contundente. Respecto a la controversia actual sobre la protección que puede ofrecer el contacto con animales domésticos en determinados contextos, como en las granjas, esto podría deberse a la alta exposición a microorganismos o antígenos que liberan estos animales. Sean cuales sean los efectos a largo plazo de las infecciones en el asma, ahora está claro que las infecciones víricas son la principal causa de las reagudizaciones asmáticas en los niños y que determinan en gran parte el patrón estacional de los ingresos por asma en los escolares<sup>5,10</sup>. Los virus también son una causa importante de las reagudizaciones en los adultos asmáticos.

#### f/ Exposición alérgica.

Todos nosotros estamos expuestos a aeroalergenos en nuestro entorno doméstico o laboral.

Los alergenios son glicoproteínas o proteínas capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos en individuos susceptibles de desarrollar enfermedades alérgicas. La sensibilización tiene lugar tras la exposición al alergenio. Esta puede producirse por vía inhalativa (aeroalergenos), siendo la más importante, por la ingestión (alergenios de alimentos) o por inyección (alergenios de picaduras de insectos). Los aeroalergenos son los que se verán implicados con mayor frecuencia como responsables del inicio de la respuesta inflamatoria en las vías aéreas. El tamaño y la solubilidad de las moléculas son especialmente relevantes cuando estudiamos los aeroalergenos. También otros factores como la estabilidad y la compactación de la molécula contribuyen también de forma notable a su potencia alérgica.

Los aeroalergenos son habitualmente pequeñas proteínas de entre 10 y 60 KDa<sup>11</sup>. Su origen es diverso: heces, pólenes, esporas... y su tamaño determinará el tiempo que permanecerán en el aire y por tanto el grado de exposición al alergenio. Las partículas de 5-10  $\mu\text{m}$  de diámetro permanecen durante más tiempo en suspensión.

La exposición a alergenios de interior se produce a lo largo de todo el año, por lo que producen síntomas crónicos. Los alergenios de interior más importantes son de origen animal como cucarachas, ácaros de polvo y animales domésticos como el gato, el perro, el hámster o la cobaya. Son liberados junto con heces y restos de animales muertos, como es el caso de los ácaros y la cucaracha, o secretados por tejidos epiteliales (piel, saliva) o en la orina en el caso de los vertebrados.

La reducción de los niveles de alérgenos de interior en casa de pacientes asmáticos sensibilizados es fundamental para modificar la evolución clínica del paciente.

Las especies de ácaros más importantes responsables de desencadenar clínica alérgica son las localizadas en los domicilios privados e incluyen *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y *Euroglyphus maynei*. Proliferan mejor a una temperatura de 25 grados y a una humedad relativa del 80%. Entre los ácaros de almacenamiento destacan *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Glycyphagus domesticus* y *Lepidoglyphus destructor*. Hemos de mencionar también al ácaro tropical: *Blomia tropicalis*.

Los ácaros producen diversos alérgenos, la mayoría de los cuales derivan de las partículas fecales. Varios de los alérgenos principales son enzimas hidrolíticas del tracto digestivo de los ácaros, por ello se encuentran presentes en las partículas fecales. Cada una de las especies de ácaros pertenecientes a una familia contienen alérgenos que son similares desde el punto de vista bioquímico y fisicoquímico, pero pueden observarse variaciones entre las familias en la preponderancia de determinados alérgenos.

Algunos alérgenos son responsables de alergias ocupacionales debido a que se produce la clínica por exposición a los mismos en el medio laboral.

La exposición a alérgenos fúngicos se produce tanto en el interior como en el exterior<sup>12</sup>. Algunas especies se encuentran en mayor concentración en la atmósfera respecto a ambientes de interior como es el caso de *Cladosporium* y *Alternaria*, mientras otras predominan en los ambientes de interior como el *Penicillium* y el *Aspergillus*, aunque el *Cladosporium* también puede encontrarse en elevadas concentraciones.

El número de esporas varía según el momento del día, la estación del año, la localización geográfica, la presencia de fuentes de esporulación, etc. La respuesta alérgica a los hongos se relaciona más directamente con las esporas que con la presencia de restos micelares u otras células fúngicas<sup>13</sup>.

La sensibilización a hongos y la exposición a alérgenos fúngicos aerovagantes han sido descritas como factores de riesgo de asma, incluso de asma grave y asma mortal, como es el caso de la *Alternaria*. Los hongos son causantes de asma y rinoconjuntivitis en las personas expuestas y se ha

comprobado que su prevalencia es superior a lo que se pensaba, siendo la población pediátrica la más afectada<sup>14</sup>.

La *Alternaria* crece como saprofito o parásito sobre plantas y material vegetal, pudiéndose encontrar en alimentos y tejidos. Tiene tendencia a habitar en sustratos orgánicos en descomposición. Dentro de los domicilios también puede asilarse en lugares húmedos como los marcos de las ventanas, en las cuales se produce condensación. Su distribución es universal. Es un hongo predominantemente de espacios abiertos

Aunque la concentración de esporas de *Cladosporium* es superior a la de *Alternaria*, en el sur de Europa hay más pacientes alérgicos a la *Alternaria*.

La exposición a alérgenos de exterior, como los pólenes, se produce de forma estacional, dependiendo de la época de polinización de la planta que los origina<sup>15</sup>. El grano de polen debe tener un diámetro comprendido entre 15 y 60  $\mu\text{m}$  y proceder de plantas anemófilas, es decir, polinizadas por el viento. Se caracteriza por su baja densidad, su facilidad de dispersión y su abundancia. La cantidad de polen por metro cúbico de aire necesaria para desencadenar la sintomatología es superior al principio que al final de la estación polínica. El polen puede proceder de árboles, de malezas y de gramíneas (hierbas). Un requisito importante para llevar a cabo un transporte eficaz es que el polen libere fácilmente los alérgenos al llegar a las mucosas del paciente alérgico.

Los síntomas originados por la alergia a pólenes son de carácter estacional. En general los derivados de la sensibilización a árboles aparecen durante el invierno y el inicio de la primavera, los de las gramíneas durante la primavera y verano, y los derivados de la sensibilización a malezas en verano y otoño.

El polen de gramíneas es una extensa familia con más de 650 géneros y alrededor de 12000 especies distribuidas a nivel mundial. Globalmente son la causa más importante de polinosis en Europa, debido a la alergenidad de sus pólenes, a lo abundantes que son y a su extensa distribución. Las gramíneas ocupan el 20% de la superficie vegetal del mundo.

Entre los árboles cuyo polen asocia patología alérgica en nuestro entorno (en el norte de Europa destaca el polen de abedul) destacan las especies de la familia Oleaceae (olivo, fresno, aligustre y lilo (76)), el grupo de Cupressaceae/Taxodiaceae (77) y las Pinaceae, pertenecientes al orden Confiérales, y el Platanus.

Las malezas constituyen un grupo muy heterogéneo de plantas. Es importante destacar el aumento de la prevalencia de sensibilización a los pólenes de malezas en los últimos años. Las malezas más importantes desde el punto de vista alérgico pertenecen a distintas familias:

- Asteraceae: destacan la ambrosía, la artemisia y el girasol.
- Amaranthaceae, que incluye quenopodio y la Salsola.
- Urticaceae, cuyo miembro más importante es la parietaria.
- Euphorbiaceae: mercuriales.
- Plantaginaceae: plantago.

El epitelio, la caspa, la orina, la saliva de los animales son potentes alérgenos<sup>16</sup>, y dado que la tendencia actual es tener con elevada frecuencia animales domésticos dentro de los domicilios, estos alérgenos son muy relevantes. Si están presentes en los domicilios de los pacientes, son alérgenos de interior que podrían producir síntomas crónicos. Es importante también la exposición ocupacional a animales que se produce en algunos farmacéuticos, veterinarios o trabajadores de laboratorio. El pelo de los animales no es hidrosoluble por lo que no es un alérgeno tan importante como pueden serlo la saliva o el epitelio de descamación adjuntos al pelo. Los roedores excretan cantidades importantes de alérgeno por la orina.

El gato produce los síntomas más severos en los pacientes sensibilizados, especialmente en los pacientes expuestos de forma intermitente al mismo<sup>16</sup>. Es desconocido si esto es producido por la concentración en el ambiente de alérgenos o por la potencia de los mismos. Fel d 1 es el alérgeno más importante de gato, con una prevalencia del 90-95% en los pacientes alérgicos a este mamífero. Fel d 1 se encuentra sobretodo en la saliva pero también está presente en las glándulas sebáceas de la piel, en las glándulas

sublinguales e incluso en el cerebro. Se puede detectar en la orina de los machos pero no en la de las hembras.

El perro pasa más tiempo en el exterior de los domicilios que los gatos y además se baña con mucha más frecuencia. Ello podría en parte justificar el hecho de que como fuente alergénica en muchos estudios los perros tengan menor importancia que los gatos.

La capacidad alergénica de una determinada molécula viene definida por su inmunogenia y reactividad. La inmunogenia es la capacidad intrínseca de un alérgeno para inducir una respuesta alérgica mediada por la síntesis de IgE. La segunda hace referencia a la respuesta provocada por la IgE ya sintetizada por una exposición previa al unirse al alérgeno. Cuando la reactividad se produce contra una proteína distinta al alérgeno que originó la sensibilización, pero que es homóloga a él, hablamos de reactividad cruzada. Un grado de identidad superior al 70% es necesario para que dos proteínas compartan aminoácidos expuestos en la superficie molecular y epítomos de IgE y, por tanto, para que la reactividad cruzada tenga lugar.

La sensibilización primaria a un alérgeno por vía inhalativa, puede provocar posteriormente una reacción alérgica frente a otra fuente alergénica cuya vía de exposición sea distinta, como la ingestión. Es el caso de la reactividad cruzada entre aeroalergenos de pólenes y ciertos alergenos de alimentos que provocan el Síndrome de Alergia Oral (SAO). Muchas reacciones frente a frutas, vegetales y frutos secos están relacionadas con la alergia a pólenes.

Los alimentos como las frutas, frutos secos, crustáceos, leguminosas, pescados, las proteínas de huevo y de la leche son los principales trofoalergenos implicados en las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE. La presencia más importante de uno u otro alimento depende de la edad del paciente que estemos estudiando. La leche y el huevo son los más importantes en la primera infancia mientras en la edad adulta son muy poco relevantes.

#### g/ Contaminación.

Las partículas derivadas de la combustión de los motores diesel pueden facilitar el acceso de las moléculas alergénicas a las vías respiratorias y su permanencia en el aire. Podrían así actuar como adyuvantes que se unirían a los macrófagos alveolares a través de integrinas o de receptores de lectinas, permitiendo su fagocitosis<sup>11,17,18</sup>. Existen estudios que avalan que las partículas de combustibles fósiles (de los motores diesel) estimulan la formación de IgE tanto in vitro como in vivo. No se han aportado datos epidemiológicos al respecto e incluso existen estudios que no encuentran relación entre la exposición al tráfico y la prevalencia de polinosis y/o asma.

En el estudio ISAAC se indica que los contaminantes aéreos no parecen tener relación causal con el incremento de las enfermedades alérgicas.

#### h/ Tabaquismo.

Se investigó en una muestra de 14.578 adolescentes franceses con asma y otras enfermedades alérgicas si estos fumaban más que los adolescentes no asmáticos, teniendo en cuenta el posible efecto de la exposición pasiva al humo de tabaco ambiental. La presencia y gravedad del asma, la rinoconjuntivitis y el eczema se asociaron de forma significativa con el tabaquismo materno<sup>19</sup>.

El tabaquismo materno durante el embarazo es responsable, además de bajo peso del bebé, de anomalías en la función respiratoria con manifestaciones de obstrucción bronquial, al nacer o en los primeros años, independientemente del tabaquismo postnatal<sup>20,21</sup>.

Representa también un factor de riesgo importante la exposición al humo del tabaco tras el nacimiento<sup>6</sup>. Muchos trabajos que han estudiado la prevalencia de tos, la expectoración y las sibilancias muestran un aumento del riesgo del 50% a partir de la exposición al tabaquismo pasivo de los padres, fundamentalmente al materno.

### **1.2.3. Diagnóstico.**

Es muy importante el concepto de alergia como enfermedad sistémica y no solamente la visión de la rinitis, el asma o la dermatitis atópica como entidades clínicas aisladas. Todos los consensos internacionales inciden en la importancia de interpretar la rinitis alérgica por ejemplo dentro del contexto de una patología sistémica que podría englobar también clínica de asma o de conjuntivitis.

El inicio del estudio alergológico en un paciente implicará siempre una minuciosa historia clínica que nos orientará hacia los posibles desencadenantes de la clínica que presenta el paciente. Llevaremos a cabo las consiguientes pruebas complementarias para objetivar sensibilización a uno o varios alérgenos y la consiguiente valoración posterior de la trascendencia clínica que dicha sensibilización mediada por IgE conlleva. Disponemos de pruebas cutáneas (intraepidérmicas) con los distintos alérgenos sospechosos de desencadenar los síntomas, así como de la medición sérica de IgE específica para la realización del diagnóstico de las distintas enfermedades alérgicas.

#### ***1.2.3.1. Pruebas cutáneas.***

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas y las intradérmicas están orientadas al estudio de reacciones inmediatas o de tipo I (IgE mediadas) de la clasificación de Gell y Coombs de 1963. Las pruebas epicutáneas en parche estudian las reacciones retardadas o sensibilización tipo IV (mediada por linfocitos).

##### ***1.2.3.1.1. Pruebas cutáneas intradérmicas.***

Las pruebas de intradermorreacción se emplearon inicialmente por Mantoux en 1908, y en 1912 Schloss las aplicó al estudio de las reacciones alérgicas. En el pasado Pepys modificó la técnica empleando agujas hipodérmicas para su ejecución y surgen las pruebas intraepidérmicas (prick)<sup>22</sup>.

Las pruebas cutáneas han demostrado una mayor rentabilidad diagnóstica y suelen tener una mayor sensibilidad que las pruebas de

laboratorio. Cuando sospechamos una reacción mediada por IgE la prueba inicial será la cutánea. En la actualidad, dada la mejora en la calidad de los extractos, las pruebas intradérmicas no parecen indicadas para el estudio con los aeroalergenos ya que la rentabilidad de las pruebas intraepidérmicas (prick) es muy alta, el número de reacciones adversas es menor y el número de falsos positivos también lo es. Además las pruebas intraepidérmicas se correlacionan mejor con la historia clínica.

Las pruebas intradérmicas consisten en inyectar el extracto de forma intracutánea en la superficie volar del antebrazo, con una jeringa a 45 grados y el bisel de la aguja hacia abajo, evitando la penetración en el lecho capilar subepidérmico. La lectura se realiza a los 20 minutos. La variabilidad se ve influida por los mismos factores que en el caso de las pruebas intraepidérmicas. Sin embargo con algunos alergenos como con los insectos o con algunos medicamentos resulta más rentable que las pruebas intraepidérmicas. Los extractos para intradermorreacción tienen una potencia entre 10000 y 30000 veces menor a la de un extracto utilizado en las pruebas intraepidérmicas<sup>23</sup>.

#### *1.2.3.1.2. Pruebas cutáneas intraepidérmicas.*

Las pruebas intraepidérmicas (prick) son el método de elección cuando estamos estudiando pacientes en los que sospechamos que la enfermedad esta causada por una reacción mediada por IgE. Su indicación principal la tienen en el diagnóstico etiológico de individuos con alergia respiratoria por aeroalergenos. Es una técnica que requiere entrenamiento no sólo para su realización, que es sencilla, sino también para su interpretación. Si el personal que las realiza está entrenado son bastante reproducibles y con buena correlación con la historia clínica.

Aportan información objetiva al permitir excluir o confirmar la sensibilización a un determinado alergeno. Lo que no pueden predecir es su importancia clínica. Los extractos para las pruebas intraepidérmicas están preparados la mayoría de las veces en una solución de glicerina al 50% y en

otras con menor frecuencia en una de albúmina al 0,3%. La glicerina aporta estabilidad y hace a la solución más viscosa.

Además de los extractos alergénicos siempre utilizamos controles positivos y negativos para detectar tanto falsos positivos como negativos. Como control positivo habitualmente empleamos en Europa el clorhidrato de histamina a 54,3mmol/L (10mg/ml). Como control negativo empleamos suero fisiológico. Un resultado positivo con este último indica dermatografismo o reacción traumática que, pese a que no invalida necesariamente el resultado, sí dificulta su interpretación.

Es una técnica de punción cutánea que consiste en depositar en la superficie volar del antebrazo una gota de un alérgeno para su posterior introducción en la epidermis del paciente de una parte del mismo. Se depositan los alérgenos separados entre sí al menos dos centímetros, en un área que va desde unos tres centímetros por debajo del codo hasta unos 5 centímetros por encima de la muñeca. A través de la gota, con un ángulo de 90 grados con respecto a la piel, se punciona usando una lanceta. Las lancetas utilizadas son dispositivos con una punta de 1mm y topes laterales para que solo penetre ésta. La lectura de la reacción inmediata se realiza a los 15-20 minutos. Si medimos el diámetro mayor de la pápula y el diámetro ortogonal, es decir, el diámetro a los 90 grados del punto medio del diámetro mayor, ambos resultados se correlacionan con el área de la pápula<sup>24,25</sup>.

Podemos obtener falsos positivos y negativos debidos a factores dependientes de los extractos o fuentes alergénicas, a la técnica o al propio paciente. Los más frecuentes son debidos al personal que las ejecuta y a la calidad de los extractos. Por este motivo diseñamos nuestro proyecto para que fuera personal adiestrado en la realización de pruebas intraepidérmicas el que las llevara a cabo y que siempre fueran las mismas personas las responsables de realizar dichas pruebas.

La sensibilidad de las pruebas tanto intraepidérmicas como intradérmicas disminuye según el tiempo transcurrido desde la última reacción.

En general, una prueba se considera positiva si tiene un diámetro de pápula mayor o igual a 3 mm<sup>24,25</sup>.

Pastorello y cols. observaron que la aparición de un habón de 31 mm<sup>2</sup> con alergenios perennes y 32 mm<sup>2</sup> (equivalentes a 6 mm de diámetro) con alergenios estacionales era un punto de corte útil para discriminar a los pacientes con síntomas clínicos de los que sólo presentaban una sensibilización subclínica<sup>26</sup>.

Sabemos que hasta un 10% de la población presenta pruebas cutáneas positivas frente a aeroalergenios, sin que se acompañe de sintomatología en ese momento. Hablaremos en esos casos de sensibilización asintomática. Con el tiempo, en ocasiones, pueden llegar a ser sintomáticas<sup>27</sup>. En un estudio sobre 114 niños con sensibilización asintomática que fueron seguidos durante un periodo de 4 años, se observó que el 53% desarrolló síntomas de rinitis y el 5% de asma<sup>28</sup>.

El conocimiento de la estructura y función de los alergenios permite el diseño de extractos alérgicos cada vez de mayor calidad. La estandarización de los extractos se realiza para reducir las variaciones de la actividad alérgica inherentes a la materia prima y su extracción. La actividad biológica de un extracto representa la suma de las actividades individuales de cada uno de los alergenios que lo componen. Su actividad biológica debe ser constante y reproducible de un lote a otro. Los requisitos para la estandarización de extractos alérgicos son:

- Garantizar que la fuente alérgica proviene de las especies adecuadas y que ésta no está contaminada con otras fuentes alérgicas.
- Determinar que están la mayoría de los principales alergenios.
- Medir y estandarizar el contenido alérgico total.
- Determinar la concentración de los principales alergenios seleccionados (en los casos que se puedan realizar).
- Garantizar que el extracto es biológicamente activo.

Para el estudio de los alergenios alimentarios recurrimos con frecuencia a una variante de las pruebas intraepidérmicas conocida como prick by prick o

pruebas intraepidérmicas con el alimento fresco. Puncionamos con la lanceta primero el alimento en fresco a estudiar y después con la misma lanceta la piel del paciente. Estas pruebas nos ofrecen una mayor rentabilidad diagnóstica que las realizadas con los extractos comerciales de algunos alimentos.

#### *1.2.3.1.3. Pruebas epicutáneas.*

Las pruebas epicutáneas o pruebas del parche las empleamos para el estudio de patología alérgica retardada, mediada por células. Las pruebas epicutáneas nos ayudan en el diagnóstico de las dermatitis de contacto. También pueden ser empleadas en los pacientes diagnosticados de dermatitis atópica, de esofagitis eosinofílica o con sospecha de hipersensibilidad a fármacos retardada. No recurrimos a ellas para el estudio de sensibilizaciones IgE específica mediadas, que son las que nos ocupan.

#### **1.2.3.2. IgE específica.**

La IgE fue la última inmunoglobulina en descubrirse. En la década de 1970 es cuando el impacto clínico de esta inmunoglobulina se empezó a valorar. La concentración de IgE en suero es muy baja, por ello fue necesario desarrollar técnicas de detección y cuantificación de IgE muy sensibles, capaces de detectar pequeñas cantidades de IgE. Para ello se aplicaron dos tipos de inmunoanálisis básicamente, el radioinmunoanálisis y el enzimoimmunoanálisis.

La IgE circula en sangre como una proteína monomérica de cuatro cadenas. Su vida media es de dos-tres días en suero.

Las dos funciones fundamentales de la IgE son su participación en la reacción alérgica y en la defensa contra parásitos, fundamentalmente helmintos intestinales.

Las concentraciones de IgE varían con la edad. Hacia los 10-12 años se alcanzan las cifras máximas. De la segunda a la octava década de la vida va disminuyendo dependiendo de la edad.

Un paciente atópico puede tener niveles normales de IgE sérica total y viceversa.

Los usos clínicos aceptados para la determinación de IgE total incluyen la evaluación de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la sospecha de una inmunodeficiencia.

La técnica de RAST descrita en los años 1960 es la prueba de referencia en la determinación in vitro de IgE específica para el estudio de reacciones alérgicas del tipo I. A partir de 1979 se introduce la determinación de IgE específica de forma rutinaria para el estudio de enfermedades alérgicas.

Se han incorporado mejoras en la calidad de los alergenios, como se ha descrito previamente, se ha automatizado la técnica y disponemos actualmente del InmonoCAP 250 o InmunoCAP 1000 que han aumentado notablemente los parámetros de calidad, tanto en sensibilidad y especificidad como en valores predictivos y reproducibilidad. Actualmente la capacidad de unión específica antígeno-anticuerpo a la fase sólida es muy elevada porque se exponen un gran número de epítomos fijadores de IgE. La aportación de la biología molecular a la obtención de alergenios individualizados y recombinantes está contribuyendo de forma importante a rentabilizar el estudio de IgE específica en el suero de los pacientes.

#### **1.2.4. Tratamiento.**

Los extractos alérgicos son empleados no sólo para el diagnóstico de enfermedades alérgicas sino también para el tratamiento de las mismas, desensibilizando a los pacientes.

Se ha demostrado que solamente la evitación del alérgico y la inmunoterapia específica parecen modificar el curso natural de esta patología que afecta a más del 20% de la población mundial.

### 1.3. ASMA.

#### 1.3.1. Epidemiología.

El asma como síntoma se recoge ya en el papiro de Ebers 3500 AC, y fue Hipócrates quien primero usó esta palabra para describirlo como una enfermedad. Maimónides es reconocido como el primer autor de una monografía sobre el proceso.

La prevalencia del asma en España se encuentra entre el 5 y el 10%. Esta enfermedad es la manifestación más frecuente de alergia después de la rinitis. Hasta la actualidad, se han elaborado varios cuestionarios epidemiológicos: cuestionario del *International Study of Asthma and Allergy in Children* (ISAAC)<sup>29</sup>, el cuestionario de la *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS)<sup>30,31</sup> y otros estudios realizados en Inglaterra (Burney y cols., 1990), Australia (Robertson y cols., 1991), Estados Unidos (Weitzman y cols., 1992) y Nueva Zelanda (Shaw y cols., 1990). Todos ellos refieren que se ha producido un aumento de prevalencia del asma<sup>32</sup>. Algunos autores siguen sosteniendo que la falta reiterada de estandarización de los métodos de estudio epidemiológico y la escasez de estudios que han utilizado marcadores objetivos del asma hacen que siga habiendo insuficientes indicios para demostrar que la prevalencia del asma ha aumentado y que el aumento de los casos notificados sólo reflejan los cambios en la conducta diagnóstica de los médicos o la mejor identificación de la enfermedad por parte de los padres. No obstante, en los estudios en los que se han verificado los síntomas referidos por el paciente, aunque la prevalencia de los diagnósticos de asma ha aumentado (lo que indica cierto sesgo hacia una mayor detección de la enfermedad), sí se ha constatado un aumento real de prevalencia. Asimismo, también lo han hecho la prevalencia de los síntomas y la utilización de los servicios sanitarios debido a esta enfermedad<sup>5</sup>.

### **1.3.2. Concepto.**

El asma bronquial es una enfermedad caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial a diferentes estímulos y una obstrucción bronquial variable espontáneamente o con tratamiento. Es por su morbimortalidad la patología crónica más importante en la infancia, con una prevalencia que además ha aumentado en los países occidentales en las últimas décadas y cuyas exacerbaciones o crisis son un motivo de consulta, tanto ambulatoria como hospitalaria (7 % de las urgencias pediátricas hospitalarias, requiriendo ingreso aproximadamente el 20 % de ellas). Este aumento ha sido objetivado en numerosos estudios tanto extranjeros como nacionales, entre ellos el citado estudio ISAAC. La prevalencia del asma en la infancia parece estar aumentando en los países industrializados de forma constante desde los años setenta siendo la magnitud de este incremento mayor en los países anglosajones<sup>32</sup>.

El asma es un síndrome complejo con múltiples fenotipos tanto en niños como en adultos. Su desarrollo va a depender de la interacción de factores genéticos, ambientales y una gran variedad de desencadenantes específicos y no específicos. El asma es una enfermedad en la que la interacción de los factores ambientales a edades tempranas es crucial para el posterior desarrollo de la enfermedad crónica y persistente. La identificación de estos factores es esencial para el desarrollo de estrategias de prevención primaria eficaces, que deben ir enfocadas a evitar la aparición de estos eventos en la infancia. De ahí la importancia de realizar el estudio alergológico en los niños para objetivar posible hipersensibilidad a algún aeroalergeno. La sensibilización a alérgenos comunes puede iniciar y mantener el proceso inflamatorio de la vía aérea que conduce al desarrollo de asma<sup>33,34</sup>.

Para que la inhalación del alérgeno inicie una respuesta inflamatoria mediada por la IgE en la vía aérea, debe ser captado por las células dendríticas, que migran a los nódulos linfáticos donde presentan el antígeno procesado a las células T. Las células presentadoras de antígenos son

cruciales en el inicio y control de la inflamación alérgica, presentan el antígeno a los linfocitos CD4+.

La interacción entre estas células y el tipo de respuesta inmune está influenciada por la presencia o ausencia de determinadas citocinas. La presencia de IL4, IL5, IL13 (patrón de citocinas Th2) induce a las células B a la producción de IgE y no otro tipo de inmunoglobulinas. Existe un gran número de citocinas que participan y regulan la respuesta inflamatoria de la vía aérea en el niño asmático.

La IgE producida y liberada por las células B se une a su receptor de alta afinidad (FcERI) en la superficie de los mastocitos titulares o los basófilos periféricos, y a los receptores de baja afinidad (FCERII o CD23) presentes en linfocitos, eosinófilos, plaquetas y macrófagos. Cuando el alérgeno interacciona con dos moléculas de IgE unidas cada una a su receptor de membrana, se produce la activación celular y la liberación de mediadores preformados, junto con la producción de nuevos mediadores. Tanto los mastocitos como los basófilos pueden liberar IL13 y IL14 induciendo una mayor síntesis de IgE y potenciando la reacción inflamatoria alérgica.

Los eosinófilos son estimulados principalmente por la IL5 y a su vez producen IL3, IL5, GM-CSF y en fase de activación segregan proteínas proinflamatorias como la proteína básica mayor, neurotoxina derivada de los eosinófilos, peroxidasas y proteína catiónica. La proteína básica mayor del eosinófilo está directamente relacionada con el daño del epitelio de la vía aérea, intensificando la hiperreactividad bronquial e induciendo la degranulación de basófilos y nuevos eosinófilos, incrementando la severidad del asma<sup>35,36</sup>.

Los principales factores que contribuyen a la morbimortalidad del asma son el diagnóstico tardío y el tratamiento inadecuado. El infradiagnóstico del asma está favorecido por una búsqueda tardía de asistencia médica, poca atención a los síntomas o por un diagnóstico erróneo (confusión con síntomas propios de una infección bronquial). El infradiagnóstico del asma conlleva así

mismo un mal tratamiento y como consecuencia incremento en su morbimortalidad.

Asma e hiperreactividad bronquial no son sinónimos. La hiperreactividad bronquial es una de las características fisiopatológicas del asma y su manifestación clínica, el broncoespasmo, uno de los frentes a combatir en el tratamiento de la crisis asmática.

El principal problema de los niños con asma es mantener el ritmo de su actividad cotidiana incluyendo juegos, deporte y la relación con su entorno. El asma es vista por ellos como una barrera difícil de superar en el día a día, limitando o condicionando su toma de decisiones o las de su ambiente familiar .

Estudios longitudinales muestran que sólo una pequeña proporción de las personas con asma presenta síntomas de manera continuada a lo largo de la vida, mientras que en la mayoría de los casos el asma adopta una presentación sintomática intermitente, con periodos variables de actividad.

La expectativa de vida de la población, en los países desarrollados y gracias a los cambios acontecidos en política sociolaboral y sanitaria las últimas décadas, ha supuesto un progresivo aumento en la longevidad de los ciudadanos. Debido a ello han surgido enfermedades crónicas y discapacidades que antes no tenían lugar. Es por ello que los futuros objetivos estratégicos se dirigen, no tanto al aumento en los años de vida, sino a la calidad o valor del tiempo de vida, en definitiva, al bienestar subjetivo de la persona<sup>37</sup>. La medición de la salud debe incluir, no solo el análisis del estado de salud, sino también la utilidad que el paciente hace de ésta y la satisfacción que le produce<sup>38</sup>.

La definición del término calidad de vida es complicada. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es el componente de la calidad de vida global que está determinado principalmente por la salud del individuo y puede ser influenciado por las intervenciones médicas. Las consecuencias producidas por cualquier enfermedad vienen determinadas, no solo por el daño anatomofisiológico y el deterioro funcional presentes, sino también por la valoración personal que el propio sujeto realiza sobre las repercusiones que

ese daño y ese deterioro ocasionan en su equilibrio psicológico y grado de bienestar, de acuerdo con su percepción e interpretación. En el fondo el concepto de CVRS, que es una valoración multidimensional, refleja la definición que la Organización Mundial de la Salud otorga al término salud: el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no meramente la ausencia de enfermedad. Por ello en personas con enfermedades de larga evolución o crónicas como en las enfermedades alérgicas, incluido el asma, la valoración de la CVRS es aún más relevante, dado el carácter muchas veces crónico de las mismas.

Los parámetros clínicos tradicionalmente empleados para evaluar el estado del asma y su control ofrecen una correlación moderada o débil con los datos obtenidos con los cuestionarios de calidad de vida.

### **1.3.3. Diagnóstico.**

#### ***1.3.3.1. Diagnóstico clínico.***

El asma cursa con una inflamación de las vías respiratorias, con hiperreactividad bronquial y asocia una obstrucción al flujo aéreo reversible de forma espontánea o con tratamiento. Los pacientes asmáticos presentan episodios recurrentes de:

- Sibilancias, tos, dificultad respiratoria de predominio espiratorio, opresión en el pecho...
- Tos que puede acompañarse de sibilancias o ser la única manifestación en algunos casos.
- Empeoramiento de los síntomas por la noche o por la mañana temprano.
- Síntomas desencadenados por infecciones virales, exposición alérgica, ejercicio o contaminación.
- Mejoría sintomática con el uso de inhaladores B<sub>2</sub> agonistas.

La edad de comienzo de los síntomas tiene una utilidad pronóstica, ya que los cuadros de obstrucción bronquial que comienzan antes de los 2 años

tienen menos riesgo de padecer asma que aquéllos que se inician posteriormente.

El asma es ante todo un cuadro clínico cuya expresión puede variar de unos pacientes a otros y en el tiempo en cada paciente, dependiendo del estado individual del niño y su ambiente.

En cada paciente se debe recoger la gravedad y frecuencia de las crisis, la necesidad de medicación intercrisis, los despertares nocturnos y la afectación de la vida diaria. Interrogaremos acerca del predominio horario o estacional de los síntomas así como acerca de la influencia de factores desencadenantes.

La anamnesis no estaría completa sin una indagación de los antecedentes asmáticos y alérgicos familiares y personales. La presencia de familiares de primer grado asmáticos incrementa el riesgo de esta enfermedad, así como la existencia de atopia nos hará sospechar que el asma pueda tener una etiología alérgica.

Finalmente en la exploración física valoraremos si existen signos de gravedad, signos asociados como eczema, valoración de la mucosa nasal, hipertrofia de cornetes...

### ***1.3.3.2. Diagnóstico de la inflamación.***

El uso del fibrobroncoscopio, el lavado y la biopsia han supuesto una revolución de la comprensión del asma en el adulto; sin embargo, los estudios en niños están inevitablemente retrasados. Estudios biópsicos en sujetos con asma leve<sup>39</sup>, moderada y ante exposición alérgica o viral<sup>40,41</sup> han contribuido a un mejor conocimiento del papel de la inflamación en el asma. En todos los grados de asma existen cambios inflamatorios en la vía aérea; es por ello que la supresión de la inflamación es el objetivo principal de todos los tratamientos modernos de asma.

Hoy en día se sabe que la inmunopatología es similar, pero no idéntica, en el niño que en el adulto.

Estudios con fibrobroncoscopio y lavado broncoalveolar para valorar la respuesta inflamatoria bronquial en niños atópicos asmáticos de 6 a 18 años con episodios recurrentes de asma intermedia mostraron niveles similares de linfocitos en comparación con los adultos, con un aumento de los niveles de eosinófilos y neutrófilos. Estos resultados son correlativos a los cambios descritos en adultos. Lo que no está tan claro es que los lactantes y preescolares con asma tengan inflamación bronquial.

Los métodos capaces de valorar el estado inflamatorio de los pacientes serían muy útiles para el diagnóstico y tratamiento del asma.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el hallazgo principal lo constituye la presencia de tapones de moco y el aumento de los eosinófilos en la vía aérea. Además existe una lesión epitelial intensa con descamación e hipertrofia de células caliciforme, edema y aparición de miofibroblastos en la mucosa y un engrosamiento de la capa de músculo liso. En estadios más avanzados existen signos de cicatrización con un engrosamiento de la membrana basal y signos de fibrosis.

También existe un infiltrado celular, fundamentalmente de eosinófilos y linfocitos T, la mayoría de los cuales muestran signos de activación evidenciada por la expresión de los marcadores de superficie<sup>42</sup>.

En estudios en los que se ha buscado contrastar la intensidad de la respuesta celular con otros marcadores de gravedad, como el grado de eosinofilia y de linfocitos T o la respuesta broncoconstrictora a la histamina, se ha objetivado que todos estos marcadores se relacionan estrechamente con la gravedad de la enfermedad<sup>43,44</sup>. Las biopsias de los sujetos con asma extrínseca tienen características histológicas similares a aquéllos que presentan asma intrínseca<sup>45</sup>, asma ocupacional secundaria a elementos químicos de bajo peso molecular<sup>46,47</sup> y asma inducido por irritantes<sup>48</sup>. Todo ello sugiere que la inflamación representa en el asma una respuesta final común a un número amplio de agentes inductores.

Se ha observado un incremento de los eosinófilos en la sangre periférica y en el esputo (reflejado en un aumento de los mediadores activos de

eosinófilos) y de los linfocitos T en sangre periférica en los cuadros de reagudización asmática<sup>49,50</sup>.

Desde un punto de vista diagnóstico, el componente inflamatorio del asma puede evidenciarse mediante los siguientes estudios:

- Biopsia pulmonar.
- Lavado bronco-alveolar (LBA).
- Marcadores biológicos de la inflamación.
- Marcadores fisiológicos de la inflamación.

El desarrollo de técnicas como el lavado broncoalveolar y la biopsia bronquial en pacientes con asma ha aportado gran información acerca del proceso inflamatorio en las vías aéreas. No solamente ha ayudado a determinar las poblaciones celulares implicadas, sino también aquellos mediadores de la inflamación y citocinas presentes en el proceso.

Estas técnicas, por razones tanto éticas como materiales y económicas, no son aplicables en estudios epidemiológicos pediátricos y esto hizo que desde hace unas décadas se buscaran métodos no invasivos que permitieran diagnosticar y monitorizar el asma, como el esputo inducido, que presenta una escasa rentabilidad en los niños porque es necesario una colaboración por parte de los mismos que habitualmente no van a ser capaces de realizar. Disponemos los últimos años de la posibilidad de evaluar los marcadores exhalados por vía aérea (medición de óxido nítrico).

#### a/ Marcadores biológicos de la inflamación.

Las características clínicas del asma son en gran parte efectos secundarios de la inflamación persistente de las vías aéreas que involucra a muchas células. Algunas como los mastocitos están presentes en la fase aguda y subaguda del asma, mientras que otras como los eosinófilos y los macrófagos actúan en la fase crónica. Se puede hablar entonces de una inflamación mastocitaria y otra eosinofílica<sup>51</sup>. Los mediadores de la inflamación subaguda provocan broncoconstricción, edema e hipersecreción mucosa, mientras que los mediadores de la inflamación crónica producen cambios en la vía aérea que

inducen en último término una obstrucción irreversible, un remodelado de la vía aérea.

Los productos biológicos de las células inflamatorias se pueden medir utilizándose como marcadores y monitores del proceso inflamatorio. Entre ellos destacan los reflejados en la tabla.

### **MARCADORES BIOLÓGICOS DE LA INFLAMACIÓN**

Célula	Marcador biológico	Efecto funcional
Eosinófilo	MBP, ECP, EPO, EPX/EDN	Proteínas citotóxicas
Mastocito	Triptasa, Histamina	
Neutrófilo	MPO	
Linfocitos T	IL-3; IL-5	Mediadores de la inflamación crónica
Linfocitos	IL-8; GM-CSF	
Monocitos/Macrófagos	IL-8	
Todas las células inflamatorias	Histamina Leucotrienos (LTC <sub>4</sub> , PAF) Prostaglandina (PGD <sub>2</sub> )	Mediadores de la inflamación subaguda.

(ECP) proteína catiónica eosinofílica. (MBP) proteína mayor básica. (EPO) peroxidasa eosinofílica. (EPX/EDN) proteína eosinofílica X/neurotoxina derivada del eosinófilo. (MPO) Mieloperoxidasa. (IL) Interleuquina. (GM-CSF) Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. (LTC<sub>4</sub>) Leucotrieno C<sub>4</sub>. (PAF) Factor activador plaquetario. (PGD<sub>2</sub>) Prostaglandina D<sub>2</sub>.

Modificado de Weber 1996.

La accesibilidad de la sangre periférica ha permitido desarrollar estudios diversos sobre la inflamación en el asma, fundamentalmente con eosinófilos. Los granulocitos eosinófilos tienen un papel indiscutible en la inflamación por su capacidad de producir leucotrienos y segregar proteínas tóxicas que se depositan en la mucosa bronquial. La severidad del asma se correlaciona mejor con la subpoblación de eosinófilos hipodensos (eosinófilos de baja densidad que tienen aumentada su actividad citotóxica) que con la eosinofilia en sangre total<sup>52,53</sup>.

Aunque todas las proteínas del gránulo del eosinófilo prometen como marcadores de la inflamación mediada por eosinófilos en el asma, hay pocos datos que sugieran que alguna de estas proteínas tenga propiedades específicas que puedan hacer a una de ellas más apropiada que otras para el diagnóstico o la monitorización del asma.

Algunos de los metabolitos del ácido araquidónico, son eliminados por la orina. Este compuesto puede metabolizarse por dos vías. Una la vía de la ciclooxigenasa (COX), que induce la producción de prostaglandinas y tromboxanos, y otra la de la 5-lipoxigenasa (5-LO), que genera leucotrienos (LTA<sub>4</sub>=> LTB<sub>4</sub>=>LTC<sub>4</sub>=>LTD<sub>4</sub>=> LTE<sub>4</sub>).

Una proporción orgánica de cisteinil-leucotrienos es excretada en orina bajo la forma de LTE<sub>4</sub> y hay autores que han destacado el interés de medirlo en orina<sup>54</sup>. Sin embargo la medida del LTE<sub>4</sub> en orina refleja el aspecto global de la producción de leucotrienos y no necesariamente la producción a nivel pulmonar. Además existen otros factores que pueden variar sus niveles<sup>55</sup>.

Los cisteinil-leucotrienos producen diferentes efectos fisiopatológicos en relación con el asma<sup>56,57</sup>.

- Broncoconstricción.
- Disminuyen la movilidad ciliar dificultando la barrida del moco.
- Aumentan la secreción mucosa.
- Prolongan la vida de los eosinófilos.

- Aumentan la permeabilidad vascular e infiltración de células inflamatorias en el pulmón, amplificando la producción de una gran variedad de mediadores<sup>58</sup>.
- Alteran el intercambio gaseoso.

b/ Marcadores fisiológicos.

Una medición objetiva y cuantificable es imprescindible en el diagnóstico y monitorización del asma.

Existen diversas pruebas que evalúan la función pulmonar y el intercambio gaseoso: espirometría, pletismografía, gasometría, pulsioximetría...

En la práctica clínica diaria la espirometría la utilizaremos de forma rutinaria por la información objetiva inmediata que nos aporta acerca de la función pulmonar.

c/ Espirometría forzada.

El estrechamiento de la vía aérea puede ser detectado como una alteración obstructiva de la ventilación durante la maniobra espiratoria. Este defecto obstructivo de la ventilación se define por una reducción en el FEV<sub>1</sub> proporcionalmente mayor a la disminución de la FVC. El FEV<sub>1</sub> es muy reproducible y tiene un buen coeficiente de variabilidad intrasujeto (3-5%) en individuos normales<sup>59</sup>.

La FVC, el FEV<sub>1</sub> y el FEV<sub>1</sub> /FVC son los parámetros básicos usados en la interpretación espirométrica, minimizando la aparición de falsos positivos o negativos. La interpretación básica limitada a estos tres parámetros evita el problema de la interpretación en base a multitud de mediciones.

La FVC es el volumen de aire expulsado durante la espiración forzada, e indica capacidad pulmonar.

El FEV<sub>1</sub> es la porción de FVC expulsada en el primer segundo de la maniobra y representa el flujo.

El cociente FEV<sub>1</sub> /FVC es la medida más importante para determinar la presencia de una alteración ventilatoria obstructiva. Es el porcentaje de la

capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo y está disminuido en los procesos obstructivos. Es por lo tanto el volumen de aire expulsado en el primer segundo respecto del máximo volumen que puede ser expulsado en una espiración forzada.

En menores de 20 años y mayores de 70 años el corte establecido para el diagnóstico de obstrucción es el 75% del  $FEV_1 / FVC$  (GINA)<sup>60</sup>.

El patrón obstructivo podemos clasificarlo en leve, moderado o grave según el valor porcentual del  $FEV_1$  (leve: 65-80%; moderado: 50-64% y grave: menor del 50%).

En las obstrucciones leves o moderadas los valores de FVC y VC son similares. Sin embargo en los casos de obstrucción grave, la FVC es muy inferior al VC por el atrapamiento aéreo y la compresión dinámica de la vía aérea, de forma que el cociente  $FEV_1 / FVC$  es inferior al  $FEV_1 / VC$ , subestimando el valor real de la obstrucción. En estos casos algunos autores proponen sustituir el  $FEV_1 / FVC$  por el cociente  $FEV_1 / FEV_6$ , que muestra una sensibilidad del 95% y una especificidad del 97%<sup>61,62</sup>.

El PEF es el flujo espiratorio máximo que se consigue con un esfuerzo máximo después de una inspiración forzada máxima y constituye la medida más extendida para determinar la obstrucción del flujo aéreo. Es un índice tanto del calibre de las vías aéreas centrales como de la fuerza ejercida por los músculos espiratorios.

Otros parámetros que se obtienen de la curva espirométrica son el flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC ( $FEF_{25-75}$ ), que valora con una alta sensibilidad la obstrucción de las vías aéreas más finas, y los flujos espiratorios forzados al 50% y al 25% de la FVC ( $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$ ).

El patrón obstructivo en la curva flujo-volumen presenta una morfología con una convexidad hacia el eje del volumen.

Para valorar la espirometría es básico que esté bien realizada, precisándose unas condiciones mínimas de realización de la prueba:

- Niño mayor de 5-6 años que pueda colaborar.
- Ambiente tranquilo, libre de distracciones.

- Adiestramiento previo del paciente.
- Misma posición en todas las determinaciones.
- Pinzas en la nariz.
- Boca adaptada a la boquilla que conecta con el espirómetro.
- Repetir la maniobra al menos tres veces para obtener tres curvas válidas.

Del mismo modo para que la prueba sea validada debe cumplir unos criterios de aceptabilidad:

- a. Curva libre de los siguientes artefactos:
  - I. Tos en el primer segundo.
  - II. Cierre de glotis.
  - III. Terminación prematura.
  - IV. Esfuerzo variable.
  - V. Escapes de aire.
  - VI. Obstrucción de la boquilla.
- b. Comienzo aceptable:
  - I. Volumen extrapolado menor del 5% ó 100 ml.
- c. Espiración satisfactoria:
  - I. Al menos 3 segundos de duración.
  - II. Consigue una meseta en la curva volumen/tiempo.
  - III. Duración razonable de la meseta.
  - IV. El paciente no puede continuar la espiración.

d/ Hiperrespuesta de la vía aérea.

Una característica del asma es el incremento de la reactividad de la vía aérea a los estímulos físicos, químicos o farmacológicos. Existe una relación estrecha entre la HRB y la severidad del cuadro<sup>63</sup>. La reagudización del asma tras exposición antigénica o un cuadro viral se asocia con un incremento de la HRB<sup>64</sup> que mejora con el tratamiento corticoideo inhalado<sup>65</sup>.

El incremento de la hiperrespuesta bronquial se mide en la práctica clínica habitual mediante el test de ejercicio o por la respuesta a la histamina o

a la metacolina<sup>66</sup>. El método más común de presentar los resultados se basa en la interpolación de la dosis o concentración del agente usado capaz de provocar un descenso del FEV<sub>1</sub> o del PEF del 20%<sup>67</sup>.

e/ Volúmenes pulmonares estáticos.

La inflamación de la vía aérea y el broncoespasmo dan lugar a la obstrucción de la vía aérea y, por tanto, a modificaciones de los volúmenes pulmonares. Tienen un valor limitado para el diagnóstico y manejo del paciente asmático, excepto los cambios en el volumen corriente (CV) y en el volumen residual (RV).

f/ Resistencia de la vía aérea.

La resistencia de la vía aérea (Raw) puede medirse dividiendo la diferencia de presión entre alveolo y boca por la tasa de flujo aéreo en ese momento, siendo un índice muy sensible del calibre bronquial. Es un método alternativo a la espirometría forzada como indicador de la obstrucción de la vía aérea. A diferencia de los sujetos normales donde la resistencia tiene lugar mayoritariamente en las vías de grueso y mediano calibre, en los sujetos asmáticos se distribuye por toda la vía aérea incluyendo también a los de pequeño calibre.

La medida de la resistencia de las vías aéreas, por cualquiera de las técnicas usuales (pletismografía vs Raw, oscilación vs Rrs, interrupción vs Rint), tiene la ventaja sobre la espirometría forzada de realizarse a respiración corriente, lo que evita el esfuerzo, facilita la maniobra y resulta mucho más accesible. Sin embargo, su valor como marcador de la inflamación de la vía aérea en el sujeto asmático está por determinar.

g/ Óxido nítrico en aire espirado.

La aplicación de métodos no invasivos como el estudio de marcadores en aire exhalado ha aumentado el conocimiento de los mecanismos del estrés oxidativo y del papel de los antioxidantes en el asma.

Los estímulos alérgicos inducen la generación de citocinas (IL5) y la activación eosinofílica y otros como las endotoxinas, las infecciones y los productos de la contaminación ambiental inducen citocinas (IL8) y activación neutrofílica.

A partir de cualquiera de estas vías lo que sucede es que se generan productos reactivos de oxígeno de manera que la célula asmática libera altas concentraciones de superóxido ( $O_2^-$ ), radicales hidroxilo (-OH), ácido hipocloroso (HOCl), ácido hipobromoso (abr) y peróxido de hidrógeno, que a su vez pueden generar una gran cantidad de radicales libres en la vía aérea.

Existe también un exceso de productos reactivos de nitrógeno (RNS) que conducen a la formación de óxido nítrico (NO). Este NO reacciona con  $O_2$  para formar peroxinitrito ( $OONO^-$ ), que genera los efectos nocivos de la peroxidación lipídica:

- Daño de las células epiteliales.
- Contracción del músculo liso.
- Aumento de la reactividad bronquial.
- Aumento de la producción de moco.
- Activación de las células epiteliales.
- Incremento de la permeabilidad vascular.

Entre los marcadores estudiados, la detección en el aire exhalado de óxido nítrico ha sido la más estudiada y con la que se ha establecido una estandarización en su determinación<sup>68</sup>.

El método on line, en el que por quimioluminiscencia se van determinando, tras la reacción con el ozono, los valores del óxido nítrico en aire espirado a medida que el paciente respira, es el que ha alcanzado mayor difusión. Se recomienda realizar las mediciones con un flujo de 50 mL/seg. Se aconseja, porque si no disminuye su niveles, que cuando estén previstas otras exploraciones funcionales respiratorias, la medición de óxido nítrico se determine previamente.

Para evitar la contaminación con el aire procedente de la orofaringe, que presenta unos valores más elevados, el paciente debe exhalar el aire contra

una resistencia que favorezca el cierre del velo del paladar. Se emplean habitualmente incentivos visuales para ayudar a mantener el flujo en un nivel constante.

Existe una gran reproducibilidad en las determinaciones, con diferencias que suelen ser menores al 10%.

Las concentraciones de óxido nítrico no presentan variaciones diurnas y parecen independientes de la edad y el sexo. La edad influye aparentemente sólo en los menores de 12 años.

Los niveles de FeNO parecen estar relacionados con la inflamación eosinofílica y podría ser útil para monitorizar la respuesta y el cumplimiento del tratamiento en los pacientes con asma.

Es una obtención fácil de realizar pero resulta costosa.

La concentración de óxido nítrico exhalado (FeNO) depende de varios factores:

- Capacidad celular de generación.
- Grado de difusión desde la pared a la luz bronquial.
- Flujo de aire bronquial.
- Ventilación alveolar.

La concentración de FeNO con un flujo de 50 ml/s en individuos sanos es menor de 50 ppb, en los niños este parámetro se ha establecido en 25 ppb. No obstante en todas estas determinaciones hay que tener en cuenta todos esos factores que pueden modificar las concentraciones de ENO: ejercicio físico, ciclo menstrual, hábito tabáquico, alcohol, cafeína, polución ambiental, infecciones respiratorias y diversos medicamentos.

La consideración del NO como marcador inflamatoria del asma se debe a que sus concentraciones se modifican en relación a estímulos proinflamatorios y al efecto de los fármacos antiinflamatorios.

Diversos estudios demuestran que en los pacientes con asma alérgica, la exposición a los alergenos se asociaba con un aumento de la concentración de FeNO<sup>69,70</sup>.

No obstante de estos estudios se extrae que más que un índice de la existencia de asma, el aumento de la concentración de FeNO es la consecuencia de la presencia de alergia.

Otro aspecto es su utilidad, como hemos comentado previamente, para identificar la respuesta favorable al tratamiento con esteroides inhalados en los individuos asmáticos.

Otros marcadores de aire exhalado como el monóxido de carbono, el peróxido de hidrógeno o los hidrocarburos liberados en la peroxidación lipídica carecen de estudios suficientes y están lejos de emplearse en clínica.

Utilizamos como marcadores fisiológicos de la inflamación la espirometría forzada, el test de broncodilatación, la monitorización del PEF y la medición de óxido nítrico en aire exhalado ya que son los que más se ajustan al control del asma y el estudio epidemiológico de la misma.

#### **1.3.3.3. Diagnóstico de la hiperreactividad bronquial.**

La hiperrespuesta bronquial es la capacidad de las vías aéreas para responder rápida e intensamente a múltiples estímulos no inmunológicos. Tiene un aspecto clínico que refleja la obstrucción bronquial ante una gran diversidad de estímulos no alérgicos de poca intensidad como son los medicamentos agonistas, las sustancias químicas irritantes, la osmolaridad o el aire frío (hiperreactividad bronquial no específica). Viene motivada por una disminución de la permeabilidad bronquial a la corriente de gas en respuesta a éstos<sup>71,72,73</sup>.

Frente a esta HRB encontramos la HRB específica o alérgica, desencadenada por la exposición a un alérgeno inhalado por un sujeto sensibilizado al mismo.

La respuesta al agonista se ha expresado mediante la PC20 (concentración necesaria par inducir un deterioro del FEV<sub>1</sub> del 20%).

Los estímulos se pueden clasificar en dos categorías:

- Estímulos directos, que inducen obstrucción actuando directamente sobre receptores localizados en el músculo liso bronquial (histamina, metacolina y carbacol). Son los más utilizados en clínica<sup>74,75,76</sup>.

- Estímulos indirectos, que inducen la liberación de mediadores por determinadas células inflamatorias (histamina, leucotrienos, prostaglandinas) que son los que inducen la broncoconstricción (salino hipertónico, hiperventilación isocápnic, el ejercicio y la adenosina 5'-monofosfato)<sup>77</sup>.

La broncoconstricción que se produce tras el estímulo directo o indirecto presente en la HRB puede ser debida a un umbral de excitabilidad particularmente bajo, a un acortamiento excesivo de la fibra muscular, a un aumento de la contractibilidad o a una hipertrofia o hiperplasia del músculo liso.

#### a/ Métodos directos.

Son aquéllos que actúan directamente sobre los efectores más distales: musculatura lisa y microcirculación de la vía aérea (histamina, derivados de la acetil-colina, bradiquinina, leucotrienos C y D4).

Los más habituales son los farmacológicos, realizados con histamina, metacolina y carbacol. Respecto del carbacol, se ha utilizado en un trabajo previo, tanto en la estandarización de la prueba mediante nebulizador dosimétrico activado por la inspiración como en la aplicación clínica de esta metodología en niños con asma bronquial<sup>78,79</sup>.

Los dos métodos empleados por la mayoría de los investigadores son:

- Inhalación de cantidades conocidas del agonista a través de un dosímetro activado por la inspiración<sup>80</sup>.
- Inhalación de concentraciones conocidas del agonista durante un tiempo predeterminado en el transcurso de una ventilación corriente<sup>81,82,83</sup>.

#### b/ Métodos indirectos.

Los estímulos indirectos son aquellos que actúan sobre la musculatura lisa y la microcirculación de la vía aérea, a través de la estimulación local de las células que liberan mediadores bioquímicos (ejercicio físico, hiperventilación isocápnic de aire seco o frío, inhalación de soluciones hiper o hiposmolares,

inhalación de metabisulfito o adenosina-5-monofosfato). El aire frío inhalado y los test de ejercicio (tapiz rodante, bicicleta, carrera libre) son los de uso más habitual en investigación y en diagnóstico clínico, fundamentalmente la prueba de ejercicio.

Hace más de 30 años Jones describió los efectos del ejercicio sobre las resistencias de las vías aéreas en niños con asma. La broncoconstricción inducida por el ejercicio se refiere generalmente al asma inducido por ejercicio (EIA). Dado que actualmente no se acepta que el ejercicio sea un inductor de asma sino un factor incitador, la denominación más adecuada sería broncoconstricción inducida por ejercicio (BIE). A principios de los años 70, identificó los factores que determinaban la amplitud y la severidad de la respuesta de la vía aérea al ejercicio, como son el tipo de ejercicio, su intensidad y la duración, así como el intervalo entre la última crisis/reagudización del asma y el ejercicio. A la vez se pudo comprobar que lo más importante era el nivel de ventilación alcanzado y mantenido durante el ejercicio. También se investigó el efecto de la temperatura y del vapor de agua en el aire inspirado, comprobándose que la BIE podía inhibirse por completo cuando se respira el gas a saturación de vapor de agua y a temperatura corporal. Se concluía afirmando que el estímulo para producir BIE era la temperatura, al carga de agua o ambos factores en el aire respirado durante el ejercicio<sup>84,85,86</sup>.

Posteriormente se ha demostrado que la pérdida de agua era superior a la pérdida de temperatura de la vía aérea como estímulo de BIE. La evaporación del vapor de agua produciría una hiperosmolaridad transitoria de la superficie líquida de la vía aérea y esta hiperosmolaridad contribuiría a la liberación de los mediadores inflamatorios del mastocito<sup>87,88</sup>. Estos mediadores producen la contracción del músculo liso pero, sobre todo, producen enlentecimiento de la circulación capilar y edema, mecanismos éstos que explican en mayor medida la disminución del calibre de la vía aérea<sup>89,90</sup>. Ambas hipótesis son lógicas para explicar la BIE, pero no hay argumentos científicos suficientes para apoyar una u otra<sup>91</sup>.

En el laboratorio de función pulmonar el ejercicio puede realizarse mediante bicicleta ergométrica o mediante cinta rodante. La estandarización de dichos protocolos ha sido recogida por la European Respiratory Society en las normas publicadas en 1993 por Sterk y revisadas por Fred en 1995<sup>92</sup>.

#### **1.3.3.4. Peak Flow.**

El método más extendido en estudios epidemiológicos con amplias muestras de población es la medida del pico flujo espiratorio máximo (PEF).

Mientras en Europa su aplicación ha sido casi universal, desde los trabajos de Epstein, Turner-Warwick y Clark<sup>93,94</sup>, en Estados Unidos ha sucedido lo contrario. La posible explicación está en que fueron centros de reconocido prestigio internacional en fisiología respiratoria de EEUU y Canadá los que demostraron que el PEF era mucho más esfuerzo dependiente que los valores derivados de la espirometría forzada y éstos mucho más reproducibles que el PEF.

#### **1.3.4. Tratamiento.**

En cuanto al tratamiento se considera adecuado aquél que minimiza las repercusiones y exacerbaciones asmáticas y normaliza la función pulmonar. Es incuestionable que el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente. Dejando aparte el tratamiento de las crisis asmáticas, el objetivo es controlar los síntomas y signos de la enfermedad, mejorar la calidad de vida del paciente y conseguir una función pulmonar tan cercana a la normalidad como sea posible.

El asma es un proceso en el que intervienen no solamente el médico y el paciente, sino también la familia y la sociedad. No sólo hay que disponer de buenos fármacos, que los tenemos, y de conocimiento médicos fundados, que no cabe duda que tenemos; la familia debe ser copartícipe del tratamiento, expresando sus dudas sobre el tratamiento y la forma de administrarlo correctamente así como integrando al niño en una vida completa, sin limitaciones de ningún tipo debido a su proceso

## **1.4. RINITIS.**

### **1.4.1. Epidemiología.**

La rinitis alérgica es el proceso alérgico respiratorio más frecuente. Es un problema global de salud, afectando entre el 10 y el 25% de la población.

Ha sido infravalorada al ser considerada tradicionalmente una enfermedad leve, pero conlleva importantes costes para el que la padece, impidiéndole una actividad diaria, una actividad laboral y una vida de relación normales. Habitualmente, la rinitis alérgica ha sido infravalorada al ser considerada como una entidad carente de riesgo vital. Esta apreciación ha cambiado en la última década. La rinitis alérgica es una enfermedad que no sólo presenta síntomas locales, sino que altera la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Además de los trastornos del sueño y la actividad física, también altera la vida social y afecta al rendimiento escolar. En los niños puede originar una dificultad en la capacidad de aprendizaje, disminuyendo de forma importante su calidad de vida.

Además de la existencia de otras enfermedades alérgicas es frecuente de forma concomitante que el paciente presente sinusitis, poliposis nasal y otitis media.

### **1.4.2. Concepto.**

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal, mediada por IgE y causada por la exposición a una gran variedad de alérgenos<sup>95</sup>.

Es evidente su importancia como factor de riesgo para el desarrollo de asma y su interacción con la misma, con la que comparte el mecanismo inmunopatogénico. De hecho se ha establecido el concepto de una única enfermedad de la vía respiratoria<sup>96,97</sup>. El asma y la rinitis no deben ser consideradas como dos entidades independientes, sino como manifestaciones clínicas en diferentes órganos de un mismo proceso, la alergia. En los cuadros de rinitis es frecuente la aparición de sintomatología derivada de la afectación

de las vías respiratorias inferiores como el asma. La frecuencia con la que aparecen estas manifestaciones varía dependiendo de la zona geográfica y del alérgeno responsable<sup>98</sup>. Destacamos el hongo *Alternaria* como responsable de clínica de vías respiratorias bajas en gran número de casos.

Las células activadas, mastocitos, eosinófilos y basófilos, liberan los mediadores responsables de la clínica de rinitis por actuar sobre los componentes glandulares, las estructuras vasculares y los nervios sensitivos.

La estimulación de las terminaciones nerviosas tendrá como consecuencia la sensación de prurito, provocando por vía refleja los estornudos.

La estimulación directa o refleja de las células caliciformes, la estimulación de las glándulas seromucosas y la extravasación de proteínas plasmáticas debidas a la vasodilatación son las responsables de la rinorrea que también caracteriza a la RA.

La vasodilatación consecuencia de la acción de los mediadores inflamatorios y por vía refleja, la extravasación de proteínas plasmáticas que provoca edema y aumento de la secreción, producirán la obstrucción nasal con mayor o menor severidad.

El grupo rinitis incluye a un grupo heterogéneo de trastornos nasales, además de la rinitis alérgica. Ésta es siempre, en todos los grupos de edad, la causa más frecuente de rinitis crónica. Los trastornos que ocasionan síntomas nasales varían con la edad. En la infancia son mucho más frecuentes los cuerpos extraños, en la vejez la rinitis atrófica, la rinitis eosinofílica no alérgica en el adulto, etc...<sup>99</sup>

### **1.4.3. Diagnóstico.**

El diagnóstico de rinitis es clínico. Los síntomas que presentan los pacientes con rinitis alérgica son el prurito nasal, los estornudos, la rinorrea y la obstrucción, que se pueden manifestar de forma aislada o conjunta. Con frecuencia se asocia prurito ocular, epífora, prurito ótico y faríngeo. En el 70%

de los casos la obstrucción nasal, la rinorrea y los estornudos son más intensos durante la mañana.

Tendremos siempre presente que en un mismo individuo pueden coexistir diferentes tipos de rinitis. En la rinoscopia anterior de un paciente con rinitis expuesto al alérgeno al que está sensibilizado habitualmente nos encontraremos un edema bilateral localizado fundamentalmente en el cornete inferior que suele estar inflamado y cubierto de secreciones acuosas. La coloración de la mucosa suele ser rosa pálido, apreciándose con frecuencia aumento de la vascularización.

Es fundamental una detallada anamnesis, incluyendo los antecedentes personales y familiares. Debe siempre investigarse la posible presencia de síntomas de vías respiratorias bajas. Es necesario así mismo recoger el periodo que el paciente presenta la clínica, la duración e intensidad de la misma, cómo ésta puede afectar al sueño o a las actividades sociales y/o laborales. Se debe intentar identificar a los factores desencadenantes o que producen exacerbación de la misma.

La endoscopia nasal con fibroendoscopio permite una completa visualización de las fosas nasales pero no se emplea de forma rutinaria para el estudio de los pacientes con sospecha de RA.

Realizaremos pruebas cutáneas o medición de IgE específica en suero para objetivar sensibilización IgE mediada a algún alérgeno, como se ha descrito previamente. La exposición a dicho alérgeno desencadenaría la clínica de rinitis. No siempre el hecho de objetivar IgE específica frente a un alérgeno resultará ser la causa de las manifestaciones de rinitis.

El diagnóstico definitivo se establecerá mediante la coordinación de los datos de la anamnesis, la exploración física y el resultado de las pruebas cutáneas de alergia y/o medición de la IgE específica en el suero del paciente.

El estudio del exudado nasal no se utiliza de forma rutinaria para el diagnóstico de rinitis alérgica. Tiene un enorme interés en el diagnóstico de las rinitis eosinofílicas no alérgicas que presentan algunos adultos y no plantean un diagnóstico diferencial en la infancia que es la población que nos ocupa.

Asimismo las pruebas de provocación nasal con alergenos son muy útiles para el diagnóstico de las rinitis ocupacionales, que tampoco es una patología que se plantee en la infancia.

#### **1.4.4. Clasificación.**

Han surgido a lo largo de los años distintas clasificaciones. La de mayor trascendencia fue publicada por la Academia de Alergia Europea en 1994<sup>100</sup> y modificada en el año 2000<sup>101</sup> y la redactada por autores americanos en 1998<sup>102</sup>. La última clasificación realizada en 2001 por un grupo de expertos es el documento Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Workshop Expert Panel, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>96</sup>.

La rinitis históricamente se ha clasificado teniendo en cuenta el periodo de exposición al alergeno en rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne. El documento ARIA divide las rinitis en intermitentes y persistentes, dependiendo de la duración y frecuencia de los síntomas (número de días por semana y número de semanas consecutivas al año durante las cuales el paciente tiene síntomas). A su vez la rinitis se clasifica en leve y moderada-grave en función de la intensidad de los síntomas y su repercusión sobre la calidad de vida.

Ambas clasificaciones no son análogas. Perenne no es sinónimo de persistente ni estacional de intermitente.

Los pacientes con rinitis perenne están sensibilizados principalmente a ácaros, hongos y epitelio de animales. Los pacientes con rinitis estacional a pólenes. En Zaragoza la prevalencia de rinitis estacional es mayor que la de perenne<sup>103,104</sup>. Los pólenes son los alergenos responsables con mayor frecuencia del desencadenamiento de la clínica de rinitis. Con elevada frecuencia la rinitis alérgica se acompaña de conjuntivitis, epífora, inyección conjuntival y prurito ocular.

Cuando la clínica de rinitis se presenta durante periodos concretos de tiempo, como suele ocurrir con los pólenes se habla de rinitis alérgica

estacional (“fiebre del heno o polinosis”). También los hongos y en ocasiones los ácaros pueden tener una cierta estacionalidad.

La rinitis alérgica perenne es mas frecuente en adultos que en niños<sup>105</sup>. La prevalencia de la rinitis alérgica estacional es baja en los niños menores de 5 años, pero se incrementa rápidamente, alcanzando su pico en los primeros años de la edad adulta, declinando posteriormente conforme avanza la edad. La prevalencia es mayor en zonas urbanas<sup>106</sup> cuando es el polen el responsable de la clínica de rinitis<sup>107</sup>.

#### **1.4.5. Tratamiento.**

Bajo la iniciativa de la OMS y con la participación de distintas sociedades científicas (Alergología, Otorrinolaringología y Neumología) se ha desarrollado la guía Aria (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). En este consenso se establece el concepto de que el asma y la rinitis son una única enfermedad<sup>96</sup>.

La evitación alérgica, el tratamiento farmacológico, la inmunoterapia y la educación del paciente constituyen el tratamiento de la rinitis alérgica. La individualización del mismo variará en dependencia de cómo afecte a la calidad de vida del paciente, de la estacionalidad o no de la clínica y de la severidad de los síntomas entre otras consideraciones a tener en cuenta. Se prescribirá un tratamiento de fácil aplicación, con una posología lo más cómoda posible, que carezca de efectos secundarios y que consiga la máxima eficacia<sup>108</sup>.

### **1.5. HIPERSENSIBILIDAD A ALIMENTOS.**

#### **1.5.1. Epidemiología.**

La alergia a los alimentos es una entidad que afecta a un número importante de niños cuya incidencia va en aumento. Se acompaña de síntomas agudos que incluso pueden ser de tal gravedad que pongan en peligro la vida del paciente. Además, una vez realizado el diagnóstico etiológico, el tratamiento que se debe llevar a cabo, la dieta de evitación, puede obligar a modificar los hábitos

familiares y sociales de ese sujeto. Todo esto ocasiona un importante impacto psicosocial (limitaciones a la hora de la escolarización, asistencia a cumpleaños, viajes, comidas fuera de casa, dietas monótonas de por vida...).

La alergia a alimentos es un tema de actualidad en los países occidentales. Al igual que sucede con otras enfermedades alérgicas su prevalencia parece estar en aumento. Los datos disponibles sobre la alergia a los alimentos en general, y a cada uno de los alimentos en particular, son variables dependiendo de diversos factores. Dependerán de los hábitos dietéticos de la zona donde realicemos el estudio así como de la edad de los pacientes que estudiemos. Diversos estudios confirman que la prevalencia de alergia a los alimentos es sobreestimada por la población general. Los datos sobre reacciones adversas a alimentos obtenidos mediante cuestionarios reflejan una prevalencia que varía desde el 12,4 al 34,9%. En algunos de estos estudios en los que realizan pruebas para confirmar la alergia en estos pacientes mediante un estudio más completo, se objetivan prevalencias muy inferiores a las obtenidas por referencias de los pacientes<sup>109</sup>.

Respecto a la edad, la alergia a alimentos es más frecuente en los niños, principalmente en los primeros años de vida, afectando a un 6% de los niños menores de 3 años de edad.

Respecto al tipo de alimentos implicados, encontramos variaciones en los datos publicados dependiendo del grupo de edad de que se trate, de la localización geográfica y los hábitos de consumo<sup>110</sup>.

La prevalencia de alergia alimentaria está sufriendo un aumento en los últimos años tanto en adultos como en niños. Esta patología se inicia habitualmente en los dos primeros años de vida para disminuir progresivamente durante la infancia hasta la edad adulta. La sospecha a alergia alimentaria es frecuente en la primera infancia, pero solo el 5-10% llega a confirmarse, observándose un pico de prevalencia en torno al año de vida.

### **1.5.2. Concepto.**

Cualquier alimento puede inducir reacciones alérgicas, aunque la frecuencia y la gravedad de las mismas son muy variables dependiendo del alimento y de la población estudiada. En los niños mayores de 5 años los alimentos de origen vegetal son los que producen el mayor número de reacciones de alergia. Los alimentos implicados con mayor frecuencia en la patología alérgica por alimentos en los adultos son cacahuete, frutos secos, frutas y vegetales, pescados y mariscos. En los menores de 5 años el huevo y la leche son los más frecuentes.

En una situación intermedia entre los síntomas cutáneos, digestivos e incluso respiratorios, se encuentra el que ha venido en denominarse síndrome de alergia oral (SAO). La aparición de prurito orofaríngeo inmediato a la ingestión de un alimento, con o sin lesiones peribucales y/o ligero edema de labios, constituye una sintomatología frecuentemente referida por los pacientes con la ingestión de algunos alimentos, como son las frutas frescas y otros vegetales. El episodio en sí mismo es de poca duración (pocos minutos). Puede aparecer como síntoma leve aislado que desaparece espontáneamente con rapidez o seguirse de un cuadro de mayor gravedad.

Se trata de un cuadro conocido de antiguo que, en sus formas más leves, apenas es considerado patológico por los pacientes. En estos casos raramente es motivo directo de consulta, ya que el paciente rechaza el alimento y, si es adulto, deja de consumirlo, describiéndolo únicamente al ser directamente interrogado sobre este punto.

A los síntomas ya descritos puede añadirse prurito en el paladar o faringe, con rascado de la lengua contra el velo palatino y carraspera o sonidos de chasquido en la garganta audibles para el observador.

Por este motivo nos limitamos a añadir una pregunta al cuestionario sobre sintomatología. Preguntamos a los niños si al ingerir algún alimento presentaban picor en la boca y si así era que nos indicaran con que alimentos les sucedía.

La alergia a alimentos se puede producir por sensibilización al alérgeno por vía gastrointestinal o se puede producir como consecuencia de una sensibilización primaria a aeroalérgenos. En el primer caso los alérgenos de los alimentos son muy estables y resistentes a la acción del calor, de los ácidos y de las proteasas, por ello los alérgenos que las desencadenan se caracterizan por ser resistentes a la digestión gástrica. Son alérgenos capaces de sensibilizar y desencadenar reacciones alérgicas. Se incluye en este grupo la alergia a las proteínas de leche, de huevo y legumbres en la infancia. Además en este grupo se incluyen la parvalbúmina del pescado (Gad c1), la tropomiosina de gamba (Pen a 1) y las proteínas de transferencia de lípidos (LTPs) presentes en algunos alimentos de origen vegetal como el melocotón.

En la alergia a alimentos producida como consecuencia de una sensibilización primaria a aeroalérgenos, el alérgeno alimentario es capaz de desencadenar una reacción alérgica pero solamente en aquellos individuos previamente sensibilizados a alérgenos homólogos presentes en aeroalérgenos<sup>111</sup>. La mayoría de estos son termolábiles y no son resistentes a la digestión gástrica. Estos últimos suelen producir síntomas leves localizados en la mucosa orofaríngea como los descritos previamente.

En España los alérgenos implicados con mayor frecuencia en la alergia a alimentos de origen vegetal son las proteínas de transferencia de lípidos (PTL), alérgenos muy estables y resistentes a los enzimas proteicos, por lo que suelen ser responsables de reacciones sistémicas (urticaria, anafilaxia).

### **1.5.3. Diagnóstico.**

Como se ha descrito previamente la historia clínica nos hará sospechar de un posible caso de hipersensibilidad a alimentos que confirmaremos con la objetivación de sensibilización IgE mediada a dicho alérgeno con pruebas cutáneas positivas y/o IgE específica positiva en suero. Las pruebas cutáneas (intraepidérmicas) con los extractos comerciales de alimentos son menos rentables que las que realizamos con aeroalérgenos. Por ello con frecuencia se recurre a la técnica prick by prick con el alimento en fresco<sup>112</sup>.

#### **1.5.4. Tratamiento.**

La eliminación del alimento responsable de producir la clínica de la dieta del paciente es el único tratamiento del que disponemos en la actualidad. Por ello es importante tener la certeza de la repercusión clínica que una sensibilización IgE mediada a un alimento tiene.

No es extraño que el paciente sufra una ingesta accidental del alimento al que está sensibilizado. En ese caso dependiendo de la clínica que presente administraremos el tratamiento sintomático necesario, por ejemplo ante un cuadro de anafilaxia le administraríamos adrenalina al 1/1000 vía intramuscular, 0,3cc. Si la clínica que presenta el paciente es un síndrome de alergia oral esta cederá de forma espontánea en minutos.

### **1.6. DERMATITIS ATOPICA.**

#### **1.6.1. Epidemiología.**

En Alergológica 2005<sup>2</sup>, estudio epidemiológico dirigido por la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) sobre los factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005, la distribución por edad de los pacientes con DA era del 63% en niños y el 37% en adultos.

Aunque es una enfermedad que puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos aparece durante los primeros cinco años; de hecho en Alergológica 2005 la edad media de inicio de los síntomas fue de un año y cuatro meses. En el 46% de los pacientes con DA se había iniciado en los primeros seis meses de vida y en todos los casos antes de cumplir los 8 años.

Los altos costes del tratamiento, los costes sociales indirectos y las horas de trabajo utilizadas en la investigación y el tratamiento de esta enfermedad se han calculado en cientos de millones de dólares al año en EEUU<sup>113</sup>.

### **1.6.2. Concepto.**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel de etiología multifactorial. Los pacientes con DA presentan lesiones eczematosas, con distribución característica, piel seca e intenso prurito. Es frecuente, hasta en el 80% de los casos, que asocien sintomatología respiratoria, asma bronquial o rinoconjuntivitis de origen alérgico<sup>114</sup>.

La DA, junto al asma y la rinitis alérgica, es considerada una enfermedad atópica que se da en sujetos con una predisposición genética a desarrollar IgE frente a alérgenos. Los antecedentes personales o familiares de atopia van a presentar el 70-80% de los pacientes con DA, lo cual constituye uno de los criterios mayores para su diagnóstico.

Se trata de una enfermedad en la que intervienen tanto factores constitucionales, tales como una mayor sensibilidad inmunitaria o alteraciones genéticas, como multitud de factores de exposición que ayudan a mantener y exacerbar los síntomas producidos por la misma. A medida que aumenta la edad, la incidencia decrece notablemente; así, entre el primer y el segundo año es del 9%, y del 6% entre los 2 y 3 años, mientras que el porcentaje desciende al 1% en niños mayores de 6 años<sup>115</sup>.

Los factores ambientales podrían influir de forma importante, ya que se ha demostrado que el modificar la carga antigénica del domicilio del paciente conduce a una mejoría de las lesiones en los alérgicos a los ácaros. Asimismo, también se observan exacerbaciones estacionales de la DA en algunos pacientes alérgicos a polen.

La histopatología en la DA tiene como lesión fundamental la espongirosis, como ocurre en otras formas de eczema<sup>116</sup>. Cuando ésta es marcada y el edema intenso suelen aparecer vesículas y ampollas convirtiéndose en un proceso exudativo.

Cuando el eczema es subagudo se caracteriza por un engrosamiento epidérmico irregular, con acentuación de los mamelones interpapilares, espongirosis y capa córnea para u ortoqueratósica.

En el eczema crónico existe hipertrofia epidérmica con numerosas zonas paraqueratóticas y liquenificación. Los capilares dérmicos están prominentes y dilatados, con intenso infiltrado celular inflamatorio mixto con discreta exocitosis<sup>117</sup>. Hasta el 90% de las lesiones en fase de liquenificación están colonizadas por *Staphylococcus aureus*<sup>118</sup>.

El papel de los alérgenos alimentarios en la DA es controvertido, puede encontrarse sensibilización a algún alimento y que esta carezca de importancia clínica.

Los factores que nos orientan en la predicción de una mayor persistencia de DA en un individuo son el inicio precoz de la dermatitis, una mayor gravedad de la misma, la asociación de dermatitis con alergia respiratoria y los antecedentes familiares de dermatitis atópica.

Las lesiones varían en su morfología dependiendo de la fase del eczema (aguda, subaguda y crónica) y en su distribución dependiendo de la edad del paciente (lactante, infantil y adulto).

El prurito es la característica fundamental, los pacientes con DA tienen disminuido el umbral del prurito y éste habitualmente empeora por la noche.

### **1.6.3 Diagnóstico.**

El diagnóstico de DA se basa en la presencia de un conjunto de síntomas y signos clínicos. Hanifin y Rajka<sup>119</sup> establecieron los criterios diagnósticos de la DA en 1980: 4 criterios mayores y 23 menores. Para su diagnóstico se requieren al menos 3 de los 4 criterios mayores y 3 de los 23 criterios menores.

a/ Criterios mayores:

- Prurito cutáneo.
- Dermatitis afectando a las superficies de flexión en adultos y, en niños pequeños, las superficies extensoras y rostro.
- Dermatitis de curso crónico o recurrente.
- Historia personal o familiar de enfermedades atópicas cutáneas o respiratorias.

b/ Criterios menores:

- Xerosis cutánea.
- Ictiosis, hiperlinealidad palmar, queratosis pilaris.
- Palidez o eritema facial.
- Ptirosis alba.
- Hiperpigmentación periorbitaria.
- Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan.
- Queilitis.
- Conjuntivitis recurrente.
- Pliegue en parte anterior del cuello.
- Dermatitis manos y pies.
- Eczema en pezones.
- Acentuación perifolicular.
- Edad temprana de inicio.
- Dermografismo blanco.
- Reactividad cutánea inmediata a alérgenos.
- IgE total sérica elevada.
- Susceptibilidad a infecciones cutáneas víricas y bacterianas, inmunidad celular alterada.
- Curso influenciado por factores ambientales, emocionales.
- Intolerancia alimentaria.
- Intolerancia a la lana y solventes lipídicos.
- Prurito al sudar.
- Queratocono.
- Catarata subcapsular anterior.

#### **1.6.4. Tratamiento.**

El tratamiento de la DA irá encaminado a evitar la sequedad cutánea, controlar el prurito e inhibir la respuesta inflamatoria. Es fundamental individualizar el

tratamiento. Será asimismo necesario identificar y reducir los efectos causales o exacerbantes (alergenos, infecciones e irritantes).

### **1.7. CUESTIONARIO: PROYECTO ISAAC.**

Como hemos expuesto con anterioridad, para realizar un correcto diagnóstico clínico es necesaria una buena historia clínica, encaminada a constatar los signos y síntomas de asma, las características de las crisis, la valoración de la gravedad de los episodios así como de los períodos de intercrisis y de los factores agravantes o precipitantes. No debemos tampoco obviar la encuesta ambiental y pediátrica general, insistiendo en los antecedentes familiares y personales. Las encuestas empleadas en esta tesis buscan obtener datos de todos estos aspectos.

Hemos empleado el cuestionario del estudio ISAAC validado a nivel mundial para obtener datos clínicos de los niños<sup>120</sup>. La población estudiada tiene entre 10 y 12 años de edad. Ellos han cumplimentado en las aulas el cuestionario siempre en presencia de un médico para resolver cualquier duda que se les pudiera plantear.

Las cifras que reflejan los diferentes estudios epidemiológicos son, en ocasiones, difícilmente comparables debido a la falta de una metodología común. Por este motivo en la década de los 90, como confluencia de varios proyectos multinacionales de Nueva Zelanda (Auckland, Wellington), Inglaterra (London) y Alemania (Bochum), se diseñó el estudio ISAAC<sup>121</sup>.

#### Proyecto ISAAC.

El Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) es un proyecto mundial de investigación sobre la prevalencia y factores de riesgo asociados a asma y enfermedades alérgicas en la infancia. Actualmente es la mayor fuente de información epidemiológica sobre dichas enfermedades en la infancia. En la fase 1, la implicación de un elevado número de centros

distribuidos por los cinco continentes investigó a 721.601 niños. Por ello el estudio ISAAC es el principal proyecto epidemiológico que existe en la actualidad sobre enfermedades alérgicas en niños. Es por ello la principal fuente de información mundial sobre prevalencia del asma en la infancia<sup>29</sup>.

La aparición del estudio ISAAC tuvo por objeto conocer mejor los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas que habían experimentado un rápido incremento en su prevalencia. Y lo hacía combatiendo aquellos aspectos que había hecho que los estudios precedentes no fueran todo lo útiles que era necesario, a causa por un lado de los defectos de estandarización de los diferentes protocolos y por otro por los grupos de población comparados.

Las preguntas del cuestionario se diseñaron en un principio como un grupo mínimo de preguntas para su inclusión en los cuestionarios de autocumplimentación o en entrevistas en estudios de población sobre enfermedades respiratorias en niños. Las preguntas están organizadas en tres secciones que incluían el asma, la rinitis y el eczema. Las preguntas relativas al asma y a los síntomas asmáticos se evaluaron previamente en un primer estudio piloto en 8.000 niños de entre 13 y 14 años en cuatro centros adscritos al estudio ISAAC durante el año 1991<sup>122</sup>. Las preguntas acerca de la rinitis procedían en su mayoría del estudio que realizaron Sibbald y colaboradores en el sudoeste de Londres<sup>123,124</sup>. Por último las preguntas sobre el eczema fueron también objeto de un estudio de validación por un dermatólogo. A estas 3 secciones de preguntas cada centro podía añadir las cuestiones que considerara oportunas.

Diseñaron una vídeo-encuesta que compararon con un cuestionario escrito, basándose en el cuestionario de síntomas bronquiales IUATLD (Internacional Union Against Tuberculosis and Lung Disease)<sup>125</sup> y con la medida de la hiperrespuesta bronquial a la metacolina. Los resultados de la validación de la vídeo-encuesta se publicaron en 1992<sup>126</sup>, dando lugar a la puesta en marcha del proyecto ISAAC.

El vídeo-cuestionario representaba en cuatro minutos 5 escenas:

- Crisis de sibilancias en reposo.

- Crisis de tos, sibilancias y disnea con el esfuerzo.
- Crisis de tos nocturna que despiertan al paciente.
- Crisis de disnea por la noche con despertar.
- Crisis de tos con sibilancias y disnea en reposo.

Se validó en relación a las contestaciones del cuestionario escrito tomando como referencia los test de provocación bronquial no específicos<sup>127,128</sup>. En líneas generales el cuestionario ISAAC y el IUATLD son igualmente efectivos para predecir la HRB en este grupo de adolescentes: la repetitividad, la validez del contenido, del constructo, la validez concurrente y la predictiva se consideran adecuadas para los objetivos ISAAC<sup>129,130,131</sup>.

España ha participado en dicho estudio, pero nunca lo ha hecho Aragón. En España se han obtenido valores medios-bajos en comparación con otros países, existiendo por otro lado diferencias significativas entre las distintas ciudades del estudio. Si comparamos los datos evolutivos del estudio ISAAC para España entre 1994 y el 2002 vemos que apenas ha existido variación entre el grupo de edad de 13-14 años; por el contrario sí ha habido un claro aumento en el grupo de 6-7 años<sup>132,133</sup>. Por todo ello decidimos llevarlo a cabo en Zaragoza en niños de 10-12 años.

El estudio ISAAC presenta 3 fases:

- **Fase 1.** El objetivo que se estableció para esta fase era, con la ayuda de un cuestionario simple (eventualmente también con un vídeo-cuestionario), determinar la prevalencia del asma, la rinitis y el eczema en dos tramos de edad: 13-14 años (obligatorio para todos los centros) y 6-7 años (opcional). El grupo de edad de 13-14 años autocumplimentaba el cuestionario. En el grupo de edad de 6-7 años eran los padres del niño los que rellenaban las respuestas. Se inició en 1992 y, con fecha límite en el año 1995, recibió la colaboración de 120 centros pertenecientes a 50 países. La fase 1 se finalizó en 1998.

La fase 1 incluía exclusivamente la contestación a las preguntas del cuestionario validado.

La elección del grupo de edad de 13 a 14 años se derivaba de la preocupación motivada por la mortalidad por asma, especialmente en Oceanía. El grupo de edad de 6 a 7 años se correspondía con el inicio de la escolarización.

Fase 1 del ISAAC en España. Aragón nunca ha participado en el estudio ISAAC en ninguna de sus fases<sup>134</sup>. En España se adhirieron al estudio 10 ciudades (Almería, Barcelona, Bilbao, Cádiz, Cartagena, Castellón, Madrid, Pamplona, Valencia y Valladolid). En todas las ciudades se recogieron datos del grupo de mayores, pero sólo 6 centros recogieron datos de los pequeños. Los resultados sugieren dos prevalencias distintas, una para la costa y otra para la meseta. La prevalencia en las ciudades costeras era mayor que en las ciudades del interior de España. También se recoge una buena concordancia en las respuestas de las diferentes preguntas.

Ante la gran variabilidad a nivel mundial de las cifras de prevalencia del asma y otras enfermedades alérgicas, siendo esta siempre más elevada en los países anglosajones, se planteó estudiar los posibles factores de riesgo que podrían influir en la aparición de patología alérgica. Así surgió la fase 2 del estudio ISAAC.

• **Fase 2.** Se diseñó con el objetivo de analizar los factores de riesgo de las enfermedades alérgicas y respiratorias infantiles, así como determinar si la diferencia de esos factores de riesgo podía explicar las distintas prevalencias observadas en la fase 1<sup>135</sup>.

Esta fase incluyó exámenes clínicos:

- Pruebas cutáneas de alergia a los alérgenos más comunes en la zona estudiada (batería básica para todos los centros, ampliando los alérgenos que consideraran relevantes en su entorno).

- IgE específica en suero.

- Un estudio de la piel que permitiera determinar la presencia de eczema.

- Recogida de datos antropométricos.

- Análisis de la hiperreactividad bronquial al esfuerzo mediante la evaluación de la función respiratoria tras una carrera de 6 minutos.

La inclusión de exámenes clínicos disminuyó de forma notoria la participación con respecto a la fase 1. Se les dio la posibilidad de participar en el cuestionario exclusivamente (lo hicieron alrededor de 50000 niños) o de hacerlo también en el resto de las pruebas clínicas. Las pruebas cutáneas de alergia se realizaron en aproximadamente 30000 niños<sup>136</sup>.

Fase 2 del ISAAC en España. En España hay cuatro centros con el trabajo de campo realizado: Cartagena, Castellón, Madrid y Valencia, siendo el único país que participa con más de un centro<sup>132,133</sup>. El centro coordinador del estudio ISAAC en España se encuentra en Cartagena.

• **Fase 3.** Cinco años después de finalizada la fase 1 el objetivo era repetir exclusivamente la cumplimentación del cuestionario validado para valorar el comportamiento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en la infancia, si estas aumentaban, disminuían o no se modificaban<sup>137</sup>. Finalmente, en vez de 5 años, la distancia en el tiempo ha sido mucho mayor, y en los países anglosajones (los primeros en ponerla en marcha) ha sido de 10 años<sup>138</sup>.

La investigación ISAAC de la fase III comprende el estudio en 11 áreas geográficas de la península (10 en el grupo de niños de 6-7 años). Siguiendo el cronograma ISAAC el trabajo de campo se llevó a cabo entre el 2001 y el 2002, alcanzando una participación del 72,3% en los niños de 6-7 años y del 88,5% en los adolescentes de 13-14 años. En conjunto se estudiaron 59.702 sujetos<sup>139,140</sup>.

Fase 3 del ISAAC en España. Los resultados mostraron unas sibilancias recientes del 9,9 % en niños de 6-7 años y del 10,6% en los adolescentes de 13-14 años. Las variaciones geográficas fueron de 1,8 en niños y de 2,1 en adolescentes, pudiendo agruparse en 3 espacios suprarregionales: la costa norte y noroeste atlántica, la costa este mediterránea y el interior<sup>142</sup>.

Las poblaciones nacionales comparten diversos factores implicados y sin minusvalorar la contribución genética, los factores más susceptibles de ser tenidos en cuenta serían el clima, bien a través de su influencia en la

distribución de alérgenos perennes y estacionales, bien por su influencia en la aparición de infecciones agudas de origen viral.

Todos los centros estudiados en la fase III del proyecto ISAAC en el grupo de edad de 6-7 años tienen una tendencia creciente de síntomas de rinitis alérgica. La prevalencia de síntomas de rinitis alérgica fue mayor en niños que en niñas. Se apreciaron amplias variaciones geográficas con cifras especialmente elevadas en Madrid, Asturias, Cartagena y Bilbao y menores en Barcelona, Castellón y Pamplona. Sin embargo estos mismos resultados en el grupo de edad de 13 a 14 años fueron más dispares, con descensos en poblaciones costeras como Barcelona y Bilbao, estabilización en Cartagena, Pamplona y Valencia e incremento en Madrid, Castellón y Valladolid, aunque el aumento de alergia nasal fue general<sup>137,142</sup>.

El cuestionario del proyecto ISAAC se ha traducido a muchas lenguas, siendo el castellano la segunda lengua en frecuencia después del inglés, su idioma original. Se traducía del inglés al castellano y de nuevo se volvía a traducir para que no hubiera errores que pudieran modificar la interpretación de las preguntas.

Las justificaciones a las preguntas del cuestionario dadas por el proyecto son las siguientes (anexo 8):

- SIB1. Se basa en el cuestionario de la IUATLD. No menciona ataques de pitos para identificar a los niños con síntomas persistentes que no se caracterizan obviamente por episodios de ataques.

- SIB2. La limitación a un período de 12 meses debería al menos reducir los errores de recuerdo y deberían ser independientes del mes en que se cumplimenta el cuestionario.

- SIB3 y SIB4. Estas preguntas ofrecen dos mediciones alternativas cuantitativas de las frecuencias de las sibilancias. Tienen por objeto resolver los problemas con el concepto de ataque y dificultad de cuantificar la frecuencia del asma recurrente y en el caso de la pregunta SIB4 identificar y cuantificar las sibilancias persistentes.

- SIB5. Esta pregunta incide en los casos de asma aguda grave. Hasta ahora existen pocos datos epidemiológicos, de ahí la importancia de rellenar este vacío que pueda permitir establecer comparaciones con estadísticas de ingresos hospitalarios o de mortalidad.

- SIB6. Pregunta sobre el asma diagnosticado, ya que en ciertos casos este diagnóstico puede llegar en ausencia de sibilancias, en base a otras sintomatologías (tos nocturna...).

- SIB7. Esta pregunta sobre síntomas al realizar ejercicio físico ha demostrado en algunos estudios australianos ser capaz de identificar a algunos niños que responden negativamente sobre pitos y sibilancias a las preguntas previas.

- SIB8. La tos nocturna como manifestación del asma es un hecho aceptado. Con esta pregunta se pretende aumentar la sensibilidad general del cuestionario, aunque su especificidad no está tan clara.

En lo que respecta al apartado de rinitis de la encuesta ISAAC, el desarrollo y validación de la misma fue el siguiente. Las metas principales se dirigieron a distinguir entre individuos con rinitis y sin rinitis en la población general, a predecir qué sujetos con rinitis son atópicos y a proporcionar un índice de la gravedad de la rinitis en los individuos afectados. La justificación para cada pregunta es la siguiente:

- RIN1 y RIN2. Esta pregunta demostró un valor predictivo positivo del 80% en la detección de la rinitis en una muestra de población general de adultos (16-65 años) del sudoeste de Londres.

- RIN3. Estos síntomas tienen el mayor valor predictivo positivo (68%) para detectar la atopia en sujetos con rinitis.

- RIN4. Esta pregunta permite la separación de aquellos sujetos con rinitis que tienen síntomas estacionales de aquéllos con sintomatología perenne. El número de meses en que un sujeto está afectado puede usarse como un indicador cuantitativo de gravedad. Las exacerbaciones estacionales tienen un valor predictivo positivo del 71% para detectar atopia en los individuos con rinitis.

- RIN5. Es una media cuantitativa de gravedad y se relaciona bien con otros indicadores de morbilidad incluyendo la gravedad de los síntomas informados, la interferencia con actividades específicas de la vida diaria y la utilización de los servicios médicos.

- RIN6. Esta pregunta permite investigar en el diagnóstico diferencial de la rinitis en relación a la prevalencia de los síntomas de rinitis. La denominación “fiebre del heno” tuvo un valor predictivo positivo del 71% para detectarla entre los individuos con rinitis.

Nosotros añadimos a este bloque RIN7. Esta pregunta investiga sobre posible hipersensibilidad a algún alimento. Pregunta si te pica la boca al comer algún alimento, lo cual sería compatible con un síndrome de alergia oral (hipersensibilidad a alimentos).

Las preguntas del tercer bloque del cuestionario ISAAC referentes al eczema o dermatitis atópica se diseñaron como un grupo mínimo para su inclusión en cuestionarios de autocumplimentación o cuestionarios rellenados en entrevista para utilizar en estudios de enfermedades alérgicas o cutáneas en niños. La justificación de cada una de ellas es la siguiente:

- ECC1. Esta pregunta se valoró en un estudio británico que tenía por objeto averiguar que factores discriminaban la dermatitis atópica leve-moderada del eczema no atópico y de otras dermatosis inflamatorias que se presentaban por primera vez en una consulta. Se obtuvo una respuesta positiva a esta pregunta en la totalidad de los 36 casos de dermatitis atópica de presentación en edades de 5 a 19 años y en el 91% de 120 casos de todas las edades. Por sí misma, sin embargo, tuvo una especificidad de sólo el 44% en las edades de 5 a 19 años y del 48% en todas las edades.

- ECC2. Siguiendo el formato de los bloques anteriores, esta pregunta se centra sólo en los niños con exantema reciente, con el fin de minimizar problemas de una detección incompleta y selectiva.

- ECC3 y ECC4. En el estudio británico, la especificidad mejoró sustancialmente cuando se tenían en cuenta dos parámetros: la afectación de las flexuras y la edad de comienzo. En el grupo de edad de 5 a 19 años la

sensibilidad fue del 94% y la especificidad del 81% si había afectación de la flexura exclusivamente, y una sensibilidad del 92% con una especificidad del 92% si la definición de casos incluía también el comienzo antes de los 5 años.

- ECC5 y ECC6. Estas dos preguntas se incluyeron como medidas de gravedad de la dermatitis, valorando la cronicidad y la morbilidad respectivamente.

Se han aceptado modificaciones ligeras del texto para adaptarlo al uso común de los diferentes países. Nosotros, como permite el estudio ISAAC, añadimos un cuarto bloque con las siguientes preguntas sobre distintas características demográficas de la población<sup>141</sup>.

-AMB1. Antecedentes familiares de asma. Dentro de la respuesta positiva hemos codificado si era la madre, el padre, hermanos u otros.

- AMB2. Tabaquismo pasivo.

- AMB3. Contacto con animales domésticos.

- AMB4. Presencia o no de calefacción en el hogar.

- AMB5. Presencia o no de humedad en el hogar.

- AMB6. Hospitalizaciones por síntomas del pecho.

- AMB7. Edad gestacional: ¿fuiste un bebe prematuro?

## **1.8. ASPECTOS ÉTICOS.**

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, los proyectos de estudios epidemiológicos deben ser sometidos a revisión por un comité independiente. Por ello el presente estudio ha sido sometido y aprobado por un comité ético de investigación clínica legalmente constituido (anexo 1). Además, se cursará la oportuna información del estudio a las autoridades sanitarias de nuestra comunidad autónoma, donde se desarrolla el estudio.

Es un estudio descriptivo transversal.

La hoja de información entregada a los padres de los niños les explicará los objetivos del estudio y las pruebas que se realizarán, las molestias y riesgos de participación y la confidencialidad de los datos.

La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser divulgada ni desvelada.

En lo referente a los datos del estudio se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de "Protección de Datos de Carácter Personal".

La base de datos que genere el estudio no contendrá identificación alguna del paciente más que un código numérico por el que no será posible desvelar su identidad.

## **1.9. AGRADECIMIENTOS.**

La realización del estudio epidemiológico ha sido posible gracias a la colaboración de un equipo adiestrado en la realización de las pruebas cutáneas de alergia así como en la medición de óxido nítrico y la realización de maniobras de espirometría forzada. Hemos contado con el apoyo imprescindible del Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario (médicos y enfermeras). Las enfermeras que han participado en el estudio se han distribuido el trabajo desde el inicio del mismo. De esta forma hemos conseguido que sea siempre el mismo personal el que realice las pruebas cutáneas, la medición del óxido nítrico y la realización de espirometrías forzadas, minimizando de esta forma las posibles variaciones inducidas por el personal que realiza las técnicas.

## **2. HIPÓTESIS**

En los distintos estudios epidemiológicos sobre asma, atopia, tanto internacionales como nacionales, se han visto diferencias significativas que invalidan la generalización de los resultados. Éstas estarían favorecidas por las diferentes metodologías de los estudios y por la existencia de multitud de factores de riesgo que presenta esta patología, entre los que habría que destacar la atopia con sensibilización a diferentes alérgenos, la historia familiar y las infecciones por virus. Por este motivo sería importante la realización de un estudio particular para determinar la prevalencia del asma y/o alergia en la población infantil en Zaragoza.

El estudio debería incluir los parámetros de función respiratoria e inflamación pulmonar, así como los alérgenos más relevantes en la ciudad de Zaragoza.

El estudio ISAAC nos aporta la encuesta validada a nivel internacional como herramienta inicial. Las pruebas cutáneas (Prick test) con la batería seleccionada nos permite objetivar sensibilización a los aeroalérgenos presentes en nuestro medio.

Con la medición de óxido nítrico en aire espirado objetivamos la posible presencia de inflamación en la vía aérea. Los valores obtenidos con la espirometría forzada nos informan sobre la función pulmonar del niño estudiado.

Nosotros nos proponemos realizar un estudio epidemiológico basándonos no solamente en el cuestionario sobre sintomatología que rellena el propio niño en nuestra presencia, teniendo la oportunidad de aclarar todas las dudas que se le planteen, sino también obteniendo datos acerca de las pruebas cutáneas, la medición de óxido nítrico y los valores objetivos sobre función pulmonar obtenidos tras la espirometría forzada.

De esa forma obtenemos datos subjetivos que el niño nos transmite a través de las respuestas plasmadas en el cuestionario de sintomatología, así como datos objetivos que obtenemos con las pruebas cutáneas de alergia, la medición del óxido nítrico y la espirometría forzada.

Dada la interrelación existente entre las distintas patologías alérgicas (rinitis, asma, dermatitis atópica) realizamos así mismo un estudio descriptivo sobre las mismas en nuestra ciudad con los datos obtenidos. Realizamos un estudio estadístico sobre la posible relación entre las múltiples variables obtenidas.

Lo que obtendríamos del estudio epidemiológico sería el conocimiento de la realidad de la patología en nuestro entorno, no sólo con respecto al asma sino también con respecto al resto de patologías alérgicas (dermatitis atópica, rinoconjuntivitis alérgicas...) con vistas a instaurar unas buenas medidas de planificación de la salud.

Esperamos que los datos obtenidos nos proporcionen una orientación sobre la presencia de una u otra patología. Ello nos puede ayudar a diseñar estrategias de educación sanitaria así como instaurar medidas preventivas que modifiquen el curso habitual de dichas patologías.

## **3. OBJETIVOS**

1. Describir la prevalencia del asma, rinitis y eczema en los niños de 10-12 años que viven en la ciudad de Zaragoza.

2. Estudiar mediante análisis estadístico la interrelación entre las distintas variables analizadas.

3. Describir la prevalencia de sensibilización a los aeroalergenos más relevantes en la ciudad de Zaragoza.

4. Comprobar la trascendencia clínica de las pruebas alérgicas cutáneas.

5. Comparar los resultados obtenidos a partir del cuestionario en nuestra muestra con los de otras zonas geográficas.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO.**

Hemos llevado a cabo un estudio transversal y observacional sobre una población constituida por niños de 10 a 12 años de la ciudad de Zaragoza. Se ha realizado el muestreo en los colegios de la ciudad de Zaragoza por considerarse la forma más accesible de estudiar ese grupo de edad que obligatoriamente está escolarizado. Hemos escogido el año escolar que incluye la mayor proporción de niños de esa edad (sexto de primaria). Se ha realizado un muestreo incluyendo colegios públicos, concertados y uno privado. El diseño y ámbito del estudio otorgan una muestra representativa, realizando una fragmentación de la ciudad según las áreas educacionales. En la ciudad de Zaragoza en el curso 2007-2008 había un total de siete áreas escolares. Las áreas escolares no son homogéneas en cuanto al número de centros escolares que engloban. En cada una de ellas asignamos un número muestral a cada uno de los colegios; mediante un muestreo aleatorio simple obtendremos los colegios en los que vamos a realizar el estudio. Como las áreas no son homogéneas ni en número de colegios ni en extensión se incluyó mayor número de colegios en el área 5 que incluye muchos más colegios que el resto de áreas (comprende 39 centros escolares).

Hemos comprobado que estén representadas las distintas zonas de la ciudad, a ambos lados del río Ebro, e incluso hemos incluido centros semiurbanos por la tendencia actual a la vivienda unifamiliar en zonas residenciales como Utebo o Garrapinillos.

Queríamos notificar que en el momento del estudio no eran concluyentes las diferencias que se pudieran objetivar entre las distintas áreas escolares dado que la extensión de las mismas era muy variable y objetivamos que son muchos los centros que disponían de autobuses que trasladaban niños desde el barrio del Actur (margen izquierda del río Ebro) hasta el barrio de la Romareda, por ejemplo, en el otro extremo de la ciudad, donde los niños estaban escolarizados.

Se eligió a niños entre 10 y 12 años por su capacidad de comprensión, no otorgable a edades menores, con vistas a la autocumplimentación del cuestionario y una facilidad de seguimiento satisfactoria, dado que es una etapa de la vida donde se permanece ligado a la familia.

#### **4.2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.**

El asma es una enfermedad con una prevalencia estimada en la población infantil de entre el 5 y el 10 %.

El tamaño poblacional lo obtenemos del padrón del año 2005, del que escogemos el estrato de edad entre 10 y 14 años. Esta cifra hace un total de 28047 niños. Consideraremos que 2/5 de esta cifra sería una estimación aproximada del grupo poblacional de 11 a 12 años (11219).

El nivel de confianza o grado de seguridad exigido para que la muestra contenga el parámetro será del 95% con una precisión del 2%.

Teniendo en cuenta estas condiciones el cálculo del tamaño muestral "N" sería:

$$N = Z^2 \cdot P \cdot Q / E^2.$$

En la que P=prevalencia del asma, que es igual al 5%, Q=1-P=95%, E= precisión deseada que es del 2% y Z del 95%=1,96.

Obtenemos realizados los cálculos un *tamaño muestral de 457 personas*.

Nosotros hemos realizado el trabajo de campo con 468 niños.

#### **4.3. PLANTEAMIENTO.**

Básicamente el estudio incluyó las siguientes determinaciones:

1. Cuestionario validado para asma y alergia (cuestionario del estudio ISAAC)<sup>121</sup>.

2. Medición de óxido nítrico en aire espirado.
3. Espirometría forzada.
4. Pruebas cutáneas de alergia (Prick test).

El desarrollo fue el siguiente. El estudio se podría dividir en tres niveles. El primero estaría representado por los cuestionarios autocumplimentados. El cuestionario utilizado es el diseñado para la realización del estudio ISAAC, estudio epidemiológico que compara a nivel mundial la prevalencia de los síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eczema. Hemos elegido el cuestionario del International Study of Asthma and Allergy in Children (ISAAC) por la validación y relevancia que ha tenido a nivel internacional. El cuestionario ISAAC, que fue diseñado en inglés, dispone también de una traducción al español. Nosotros añadimos, sin modificar las preguntas, algunas aclaraciones para que a los niños les resultase más sencillo interpretarlo (anexo 4).

El segundo nivel de nuestro estudio consistiría en, previamente a la realización de la espirometría forzada, porque así está indicado, obtener una medición de óxido nítrico en aire espirado en cada niño. Se recogió también en la encuesta si presentaban o no algún proceso infeccioso respiratorio concomitante en el momento de realizar el estudio porque ello podría modificar el resultado del óxido nítrico.

Una vez obtenida la medición de óxido nítrico en aire espirado medido en partes por billón (ppb), realizamos también a cada niño una espirometría forzada que recogería las variables capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ), el cociente  $FEV_1 / FVC$  y el volumen espiratorio forzado medio (FEF 25-75%) (anexo 5).

El tercer nivel comprendería la realización de Prick test (pruebas cutáneas de alergia) con los aeroalergenos mas prevalentes en nuestro medio (ácaros, hongos, pólenes, epitelio de animales). Utilizamos un control positivo (histamina) y otro control negativo (suero fisiológico) (anexo 6)

#### **4.4. CRONOGRAMA.**

Se realizó el estudio a lo largo del curso escolar 2007-2008. Evitamos los meses de primavera y verano, ya que la hipersensibilidad a polen de gramíneas, Olea y Salsola, que polinizan fundamentalmente en esos meses, es la más relevante en nuestro entorno. Hemos evitado de esa forma que los niños estén recibiendo tratamiento sintomático en el momento de realizar el estudio, lo cual podría modificar las conclusiones finales del mismo.

Antes de iniciar el trabajo de campo nos pusimos en contacto con los directores de Primaria de cada uno de los centros. Acudimos a todos ellos cuando nos citaron para a través de una entrevista personal, exponer el tema que nos ocupa y resolver las dudas que pudieran plantearse. Entregamos fotocopias con una hoja informativa (anexo 2) para los padres sobre el trabajo que íbamos a llevar a cabo y otra hoja con el consentimiento informado (anexo 3) para que los padres que quisieran que sus hijos participaran entregaran firmados. Solamente se les realizó el estudio a aquellos niños cuyos padres firmaron el consentimiento. Se les dio la opción de poder realizar solamente alguna de las pruebas que proponíamos: rellenar el cuestionario, realizar las pruebas cutáneas, la medición de óxido nítrico o la espirometría forzada. Ninguno de los 468 niños que participaron en el estudio optó por esa posibilidad. Todos los niños que han participado lo han hecho de forma completa participando en todas las partes que el estudio comprende.

El estudio se llevaba a cabo en el aula de los niños, en horario escolar, para intentar fomentar la participación de los mismos.

En varios centros nos preguntaron sobre la posibilidad de entregar los resultados de las pruebas cutáneas a los padres. Pese a la enorme labor administrativa que ello conllevaba (realizar informes a 468 niños) nos comprometimos a hacerlo. Pensamos asimismo que si los padres creían obtener un beneficio con la realización del estudio la participación sería más alta. Realizamos finalmente, una vez concluido el estudio, un informe para cada uno de los 468 niños participantes.

Realizamos el trabajo en 14 centros escolares. Tras el diseño de la hoja informativa, el consentimiento informado y las entrevistas en los centros escolares, citamos a los colegios para la realización del estudio, adecuándonos a cada uno de ellos. Se realizó el trabajo de campo a lo largo de 4 meses. Iniciamos el trabajo de campo en octubre de 2007 y lo concluimos en enero de 2008.

Fue necesario un equipo formado por un mínimo de seis personas (2 médicos y 4 enfermeras) para poder realizar dentro del horario escolar y en un mismo día todas las pruebas complementarias descritas. En la mayoría de los centros escolares trabajamos ocho personas de forma simultánea.

Inicialmente procedimos a la solicitud de permisos por parte del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, que aprobó el proyecto.

Se formó un equipo de facultativos entrenados en la realización tanto de las pruebas cutáneas como la medición de óxido nítrico en aire espirado y realización de espirometrías forzadas.

Nos pusimos en contacto con distintos laboratorios para la adquisición de filtros y aparatos para la medición de óxido nítrico y la realización de espirometrías. Solicitamos asimismo los extractos alergénicos comerciales para la realización de las pruebas cutáneas.

Elegimos los alergenos que tienen más relevancia en nuestro entorno para realizar las pruebas de alergia cutáneas: hongos, ácaros, pólenes y epitelio de animales, así como la elección de un control positivo (histamina) y otro negativo (suero fisiológico).

En cada colegio y en las horas acordadas con los directores de Educación Primaria repartimos inicialmente la hoja informativa sobre el estudio que proponíamos realizar así como el consentimiento informado. Se les facilitaba un número de teléfono para ponerse en contacto con nosotros por si surgieran dudas o los padres requirieran mayor información acerca del estudio. El día que habíamos concertado con cada colegio acudía un equipo de investigadores en horario escolar y se rellenaban en primer lugar los cuestionarios en las aulas con los niños. Se les preguntaba y anotábamos si

presentaban en el momento del estudio algún proceso infeccioso respiratorio concomitante.

Posteriormente realizábamos la medición de óxido nítrico en aire espirado y tres maniobras espirométricas anotando los valores de la mejor de las tres maniobras que se realizaban, después de comprobar la reproductibilidad de las maniobras.

Posteriormente realizamos las pruebas intraepidérmicas con la batería de aeroalergenos seleccionados, leyendo las mismas a los 15 minutos de su realización, siempre por el mismo personal de enfermería<sup>24,25</sup>.

En febrero del 2008, finalizada la recogida de muestras, pasamos a incluir todos los resultados de la misma en una base de datos en SPSS, procediendo posteriormente al estudio y análisis estadístico de todos los datos obtenidos.

Nos hemos encontrado con un número superior a lo previsto de niños no participantes por no entregar sus padres el consentimiento informado. Estudiamos al concluir el estudio los motivos que han llevado a algunos padres a no participar en el estudio.

Este grupo de no respondedores podrían ser niños afectos de patología alérgica ya estudiados o, por el contrario, niños completamente sanos cuyos padres no creen obtener ningún beneficio con la participación en el estudio.

También es posible que un factor de riesgo que no está presente en el momento de la realización de nuestro estudio haya podido influir de forma significativa en la presencia de enfermedad.

El sesgo que más nos preocupaba era el de aquellos niños que habían decidido no participar. Por ello estudiamos la fórmula más sencilla para que los no participantes nos transmitieran los motivos por los cuales no habían estado interesados en ser incluidos en un estudio que habíamos facilitado y que considerábamos era una opción atractiva para ellos.

Descartada la encuesta telefónica por la ley de protección de datos, que no nos permitía acceder al teléfono de los padres de los niños que habían decidido no participar, diseñamos una hoja (anexo 7) en la que agradeciendo

de antemano su colaboración e informando que la misma era anónima les solicitábamos indicar con una cruz, que suponía un esfuerzo mínimo, cual era el motivo por el que habían decidido no participar. Del grupo de no participantes, formado por 379 niños, respondieron a nuestra encuesta 211 padres (55,67%).

Ofertamos seis respuestas posibles. Los motivos por los que no participaron fueron:

- 1- Se les olvidó.
- 2- Diagnosticados de asma y/o alergia.
- 3- Ningún problema de salud.
- 4- El niño no quiso.
- 5- No recibí el consentimiento.
6. Otras.

Quisimos valorar la posibilidad de que los niños que no habían sido incluidos en el estudio por decisión de los padres estuvieran ya diagnosticados de asma y/o de alergia.

Este grupo, el de los niños ya diagnosticados de asma y/o alergia, estaba formado por 27 niños que representaba el 12,75%.

#### **4.5. CUESTIONARIO.**

Para la obtención de los datos epidemiológicos de prevalencia y gravedad del asma nos ayudamos de un cuestionario (anexo 4) autocumplimentado por los niños en los colegios, en presencia de un médico que aclara sus dudas. El cuestionario cumplimentado por los niños a estudio es el mismo, como se ha comentado anteriormente, que ha sido utilizado para la realización del estudio internacional del asma y alergia en la niñez (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC)<sup>121</sup> que fue diseñado para permitir comparar a nivel mundial la prevalencia de los síntomas de asma. Se trata de un cuestionario validado y empleado a nivel mundial y concebido para maximizar

el valor de la investigación epidemiológica en asma, rinoconjuntivitis y eczema. Por ello disponemos de numerosos estudios epidemiológicos a nivel mundial llevados a cabo con el citado cuestionario. Los datos obtenidos con el mismo informan sobre las distintas hipótesis sobre las causas del asma, de la rinitis y el eczema. Además nosotros hemos añadido una pregunta sobre la posible presencia de reacciones adversas con algún alimento. La adjuntamos al bloque de rinitis (anexo 4) con respecto al cuestionario del estudio ISAAC por ampliar los datos epidemiológicos que recogíamos. No es un dato que modifique las conclusiones sobre el asma en los niños estudiados. Dada la reactividad cruzada entre algunos pólenes y alimentos, así como las lesiones de eczema que pueden en ocasiones estar influenciadas por la presencia de hipersensibilidad a algún alimento, nos pareció interesante recogerla en el cuestionario.

Asimismo incluimos en el cuestionario (anexo 4) varias preguntas sobre aspectos ambientales<sup>141</sup>: antecedentes familiares de los niños, exposición habitual a animales, tabaquismo en sus familiares o tipo de vivienda. Preguntamos así mismo sobre hospitalizaciones por asma y si nacieron o no a término.

Esta última parte del cuestionario nos ayudaba a conocer mejor la situación socio-económica de los niños. Nos permitía también establecer la posible relación entre la presencia de animales, la exposición al tabaco, la edad gestacional, los antecedentes familiares de asma o los ingresos hospitalarios por crisis de asma, y la clínica de rinitis o asma. Nos permitía relacionar además las distintas variables que tenemos con dichos datos y valorar si influyen en la sensibilización a algún alérgeno o en la presencia de inflamación bronquial. Asimismo estudiábamos la clínica referida por los niños al contestar al cuestionario previo sobre asma, rinitis, síndrome de alergia oral con alimentos y eczema, y su posible asociación con los distintos factores ambientales que han sido descritos como significativos en el desarrollo de patología alérgica.

Tras la autocumplimentación del cuestionario obtuvimos dos grupos: el de aquéllos que no han tenido sintomatología compatible con asma y el constituido por aquellos que en los últimos 12 meses sí la han padecido y/o han sido diagnosticados de asma.

De forma similar consideramos dos grupos en el apartado rinitis: aquéllos que no han tenido sintomatología compatible con rinitis y el constituido por aquellos que en los últimos 12 meses sí la han padecido y/o han sido diagnosticados de fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica).

También de forma similar consideramos dos grupos en el apartado eczema: aquéllos que no han tenido sintomatología compatible con eczema y el constituido por aquéllos que en los últimos 12 meses sí la han padecido y/o han sido diagnosticados de eccema.

Las variables del cuestionario se han transcrito en el anexo 7.

Destacamos las siguientes por la especial relevancia que han tenido en nuestro estudio:

- SIB2: ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?

- SIB6: ¿Alguna vez has tenido asma?

Se ha considerado asmático aquel niño que contestara sí a las preguntas SIB2 y/o SIB6.

- RIN2: ¿Has tenido problemas de estornudos, supuración o nariz bloqueada, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos 12 meses?

- RIN6: ¿Has tenido alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno?

Se ha considerado caso definido de rinitis a toda respuesta afirmativa en las preguntas RIN 2 y/o RIN6.

#### **4.6. MEDICIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO EXHALADO.**

Para la medición del óxido nítrico exhalado (FeNO) (anexo 5) se utilizó un monitor NIOXMINO (Aerocrine). Este equipo tiene un rango de medición de 5 a 300ppb con un límite inferior de 5ppb y un tiempo de medición menor de 2 minutos. La medición se realizó con un tiempo de espiración de 10 segundos. Se siguieron las indicaciones del proveedor del equipo.

#### **4.7. ESPIROMETRÍA BASAL.**

Las espirometrías se han realizado con dos espirómetros Fukuda Spiro Analyzer ST-90 iguales y con un único tamaño de boquilla. La calibración de volumen, mediante jeringa de 3 litros, se hace en condiciones de presión, temperatura y humedad relativa. Se realizaba inmediatamente antes de iniciar el estudio cada día. La maniobra de espiración forzada se ha realizado con el niño sentado erecto con oclusión nasal mediante pinzas pediátricas. Se han realizado mediciones seriadas, con un mínimo de tres, hasta obtener una variación inferior al 5% o 100 ml en relación al FEV<sub>1</sub>. Se selecciona el trazado con la mayor suma de valores de FVC y FEV<sub>1</sub> (anexo 5). La metodología utilizada<sup>59</sup> y los valores de referencia son los recomendados por SEPAR<sup>143</sup>.

Se ha considerado el cociente FEV<sub>1</sub> /FVC menor de 0.75 como criterio de obstrucción bronquial<sup>60</sup>.

Se dispuso de un metro para tallar a los niños previamente a la realización de la maniobra espirométrica.

#### **4.8. PRUEBAS CUTÁNEAS.**

A todos los niños, antes de conocer el resultado del cuestionario, se les realiza un estudio alergológico con pruebas cutáneas (Prick test) según la técnica

descrita en la introducción.<sup>24,25</sup> Decidimos según nuestra experiencia diaria aquellos alergenos que son mas relevantes en nuestra zona: polen de gramíneas, Olea, Salsola, Parietaria, plátano y ciprés, Dermatophagoides pteronyssinus (ácaro), hongo Alternaria y epitelio de animales (gato y perro). Diseñamos una batería con los alergenos descritos con extractos comerciales distribuidos por el laboratorio Bial-Aristegui. La batería se realizó a todos los niños con los mismos extractos y colocados en el mismo orden. A los 15 minutos se realizaba la lectura de las mismas, anotando el diámetro menor y el mayor de cada pápula.

Hemos considerado como prueba cutánea positiva con corte aquélla cuya área (producto del diámetro mayor por el diámetro menor) era igual o superior a 3 mm<sup>24,25</sup>.

Anotábamos los resultados de cada niño en el cuaderno de recogida de datos (anexo 6).

#### **4.9. CONSIDERACIONES FINALES.**

Los resultados obtenidos nos deben permitir realizar comparaciones sobre la prevalencia, gravedad y desencadenantes del asma con otras zonas geográficas, así como la correlación existente entre los cuestionarios y las pruebas funcionales, determinación de óxido nítrico y pruebas cutáneas.

Asimismo, hemos obtenido datos que pueden ser relevantes acerca de la relación entre distintos factores epidemiológicos como el tabaquismo o la presencia de animales en el domicilio con la mayor prevalencia de patología alérgica.

#### 4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Hemos utilizado como variables dependientes el asma, la rinitis y el eczema. Como variables independientes incluimos el sexo, la edad de los niños, el tipo de colegio, los antecedentes familiares, los antecedentes personales, el contacto con animales, el tipo de vivienda, el tabaquismo en el hogar, si fueron prematuros al nacer y si están sensibilizados o no a distintos alérgenos. Como variables independientes incluimos también los valores obtenidos con la maniobra espirométrica: el FEV<sub>1</sub> , FVC, FEV<sub>1</sub> /FVC y FEF<sub>75-25</sub>, así como los valores de óxido nítrico obtenidos en ppb.

Para la realización del estudio estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15. La información de la base de datos fue depurada con el fin de eliminar las incoherencias y los errores de transcripción, permitiéndonos detectar incongruencias o valores fuera del rango lógico o de los criterios de reclutamiento.

Las variables cuantitativas se expresaron mediante sus medias y desviaciones típicas y las variables cualitativas como proporciones.

Las representaciones gráficas utilizadas fueron diagramas de barras y sectores en el caso cualitativo e histogramas en el cuantitativo.

Las relaciones por pares de variables se analizaron mediante tablas de contingencia y contrastes  $\chi^2$  de Pearson para las variables cualitativas. En el caso de una variable cualitativa y otra cuantitativa las relaciones se analizaron mediante pruebas de t-Student de comparación de medias.

Finalmente en el campo multivariante se hizo uso de una regresión logística con el fin de conocer los factores predictores del asma en el grupo de edad considerado.

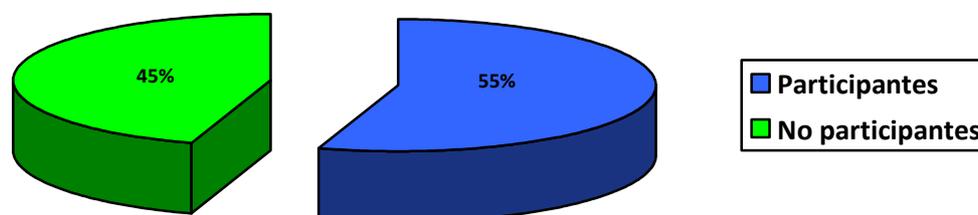
## **5. RESULTADOS**

## 5.1. PARTICIPACIÓN.

Repartimos, como se ha indicado previamente, 848 hojas informativas y consentimientos informados (ver anexos 2 y 3) en 14 centros escolares de la ciudad de Zaragoza. Del total de la muestra, 468 niños entregaron el consentimiento informado firmado por sus padres para participar en nuestro estudio. Obtuvimos un 55% de participación (figura 1).

A su vez, la participación en cada uno de los bloques propuestos a los niños incluidos en el estudio (cuestionario, pruebas cutáneas, espirometría y medición de óxido nítrico en aire espirado) fue del 100%. Pese a que se les dio la opción de participar solamente en alguna de las fases del estudio ningún niño optó por esta posibilidad, participando todos los niños en todas las fases del estudio.

Figura 1. Gráfico de participación

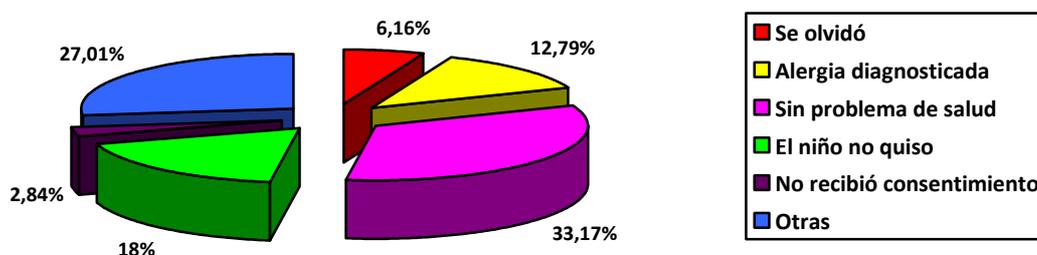


Encuestamos al total de padres de los niños no participantes para conocer los motivos por los que habían decidido no participar. Fueron 379 los niños que decidieron no participar. De ellos, 211 (55,67%) respondieron a nuestra encuesta dirigida a estudiar los motivos por los que habían decidido no participar.

Descartada la encuesta telefónica por la ley de protección de datos que no nos permitía acceder al teléfono de los padres de los niños que habían decidido no participar, diseñamos una hoja (anexo 7) en la que, agradeciendo de antemano su colaboración e informando que la misma era anónima, les solicitábamos indicar con una cruz, que suponía un esfuerzo mínimo, cuál era el motivo por el que habían decidido no participar. Ofertamos seis respuestas posibles. Los motivos por los que no participaron fueron (figura 2):

- 1- Se les olvidó: 13 niños que representan el 6,16 %.
- 2- Estaban ya diagnosticados de asma y/o alergia: 27 niños que representan el 12,79%.
- 3- Ningún problema de salud: 70 niños que representan el 33,17%.
- 4- El niño no quiso: 38 niños que representan el 18%.
- 5- No recibí el consentimiento: 6 niños que representan el 2,84%.
- 6- Otras: 57 niños que representan el 27,01%.

Figura 2. Gráfico de no participantes



El grupo que más nos interesaba conocer era el de los niños ya diagnosticados de asma y/o alergia. Éste estaba formado por 27 niños que representaban el 12,75%.

Los motivos por los que los niños decidieron no participar no respondían a criterios médicos en la mayoría de los casos.

## 5.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

La mayoría de los niños estudiados tenían 11 años. También participaron niños de 10 años, que cumplían 11 años al mes o a los dos meses y niños de 12 años. Solamente participó un niño de 13 años, que estaba repitiendo curso. El estudio se realizó en una muestra de 468 niños (tabla 1).

**Tabla 1. Edad del estudiante**

	Frecuencia	Porcentaje
10	28	6,0
11	393	84,0
12	46	9,8
13	1	,2
Total	468	100,0

La distribución por sexo de los niños está reflejada en la tabla 2. Podemos apreciar que existe un ligero predominio del sexo masculino.

**Tabla 2. Sexo del estudiante**

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	246	52,6
Mujer	222	47,4
Total	468	100,0

En las tablas 1 y 2 exponemos las características de la muestra estudiada. En la tabla 3 nos referimos a los colegios participantes. Estos eran de diversos tipos, pero los que predominaron fueron los niños que asistían a colegios concertados (59,6%). Un 38,5% de los niños estudiaba en colegios públicos y 1,9% lo hacía en colegios privados.

**Tabla 3. Tipo de colegio**

	Frecuencia	Porcentaje
Público	180	38,5
Concertado	279	59,6
Privado	9	1,9
Total	468	100,0

### 5.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA.

#### 5.3.1. Descripción de los resultados del cuestionario sobre sibilancias (Q1).

Describimos los resultados del cuestionario ISAAC sobre preguntas de asma. Como se ve en la tabla 4, un 21,4% de los niños estudiados refería haber tenido sibilancias alguna vez en su vida. Este porcentaje era menor (tabla 5) si la pregunta hacía referencia a haberlos tenido los últimos 12 meses. La pregunta sobre episodios recientes de sibilancias o pitos en el pecho se ha diseñado para evitar sesgos de recuerdo. La prevalencia de asma estimada según las respuestas a la pregunta “¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho los últimos 12 meses?” sería del 15,8% en la muestra estudiada.

**Tabla 4. ¿Alguna vez en tu vida has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?**

	Frecuencia	Porcentaje
No	368	78,6
Sí	100	<b>21,4</b>
Total	468	100,0

**Tabla 5. ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?**

	Frecuencia	Porcentaje
No	394	84,2
Sí	74	<b>15,8</b>
Total	468	100,0

La pregunta sobre la frecuencia de presentación de los síntomas (tabla 6) nos aproxima a la gravedad del asma. La observación más frecuente era que los niños que habían padecido clínica de pitos y sibilantes los últimos 12 meses la habían presentado de forma esporádica, teniendo entre uno y tres episodios al año (52 niños). Solamente 3 niños del total de la muestra referían la clínica descrita con elevada frecuencia, un episodio al mes o más. El resto (21 niños) presentaba entre 4 y 12 episodios al año.

**Tabla 6. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos 12 meses?**

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	392	83,8
Entre 1 y 3	52	11,1
Entre 4 y 12	21	4,5
Más de 12	3	,6
Total	468	100,0

Al preguntarles sobre la intensidad de la clínica, observamos que solamente el 2% de los niños estudiados se despertaba una o más noches por semana (tabla 7).

Un 5% de los niños del total de la muestra refería que la intensidad de sus síntomas había sido tan importante como para que cada dos palabras seguidas se tuvieran que parar a respirar (tabla 8).

**Tabla 7. ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses?**

	Frecuencia	Porcentaje
Nunca	429	91,7
Menos de una noche por semana	30	6,4
Una o más noches por semana	9	1,9
Total	468	100,0

**Tabla 8. Durante los últimos 12 meses, los pitidos que has tenido en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas te hayas tenido que parar a respirar?**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No	443	94,7	94,7
Sí	23	4,9	<b>4,9</b>
Perdidos	2	,4	,4
Total	468	100,0	100,0

La pregunta sobre la existencia de asma previa se puede equiparar a asma diagnosticado. La respuesta afirmativa implica un diagnóstico previo de asma realizado por un médico (pediatra, de urgencias, alergólogo, neumólogo...). En ese caso la prevalencia de asma diagnosticada era del 16,7%.

Como podemos apreciar, se trata de un porcentaje muy similar al obtenido cuando se preguntaba si alguna vez habían presentado sibilantes o pitos en el pecho los últimos 12 meses.

**Tabla 9. ¿Alguna vez has tenido asma?**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No	387	82,7	83,0
Sí	78	16,7	<b>16,7</b>
Perdidos	1	,2	,2
Total	466	99,6	100,0
Sistema	2	,4	
Total	468	100,0	

Las dos siguientes preguntas (tablas 10 y 11) hacen referencia a posibles formas de presentación del asma. Cuando relacionábamos los sibilantes o pitos con la realización de ejercicio físico, una cuarta parte de la población estudiada contestaba afirmativamente.

La proporción de niños que habían presentado tos seca por la noche,

distinta a la tos de un resfriado como se les explicó, fue todavía mayor, del 31%.

**Tabla 10. En los últimos 12 meses, ¿has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio?**

	Frecuencia	Porcentaje
No	353	75,4
Sí	115	<b>24,6</b>
Total	468	100,0

**Tabla 11. En los últimos 12 meses, ¿has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho?**

	Frecuencia	Porcentaje
No	321	68,6
Sí	147	<b>31,4</b>
Total	468	100,0

### 5.3.2. Prevalencia de asma según interpretación del cuestionario sobre asma (Q1).

En total 118 de 466 niños se clasificaron como asmáticos, lo que representa el 25,3%, como se observa en la tabla 12. Son los niños que contestaron afirmativamente a una de las dos preguntas o a las dos: ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? y ¿Alguna vez has tenido asma?

**Tabla 12. Prevalencia de asma en población a estudio**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
NO ASMA	348	74,4	74,7
ASMA	118	25,2	25,3
Total	466	99,6	100,0
Perdidos Sistema	2	,4	
Total	468	100,0	

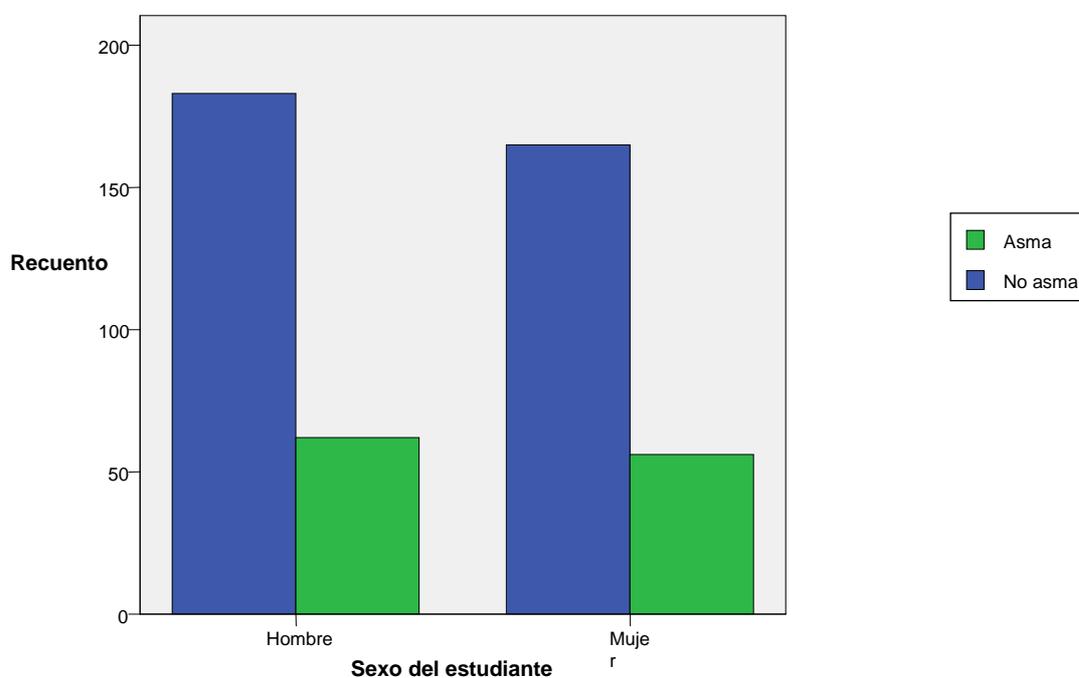
No hay diferencia en la distribución por sexo (tabla 13). Sí que la hay de forma significativa en la distribución por tipo de colegio (tabla 14). La prevalencia es menor en los colegios públicos.

**Tabla 13. Diferencia entre asmáticos y no asmáticos en función del sexo.**

		Sexo del estudiante		Total
		Hombre	Mujer	
NO ASMA	Recuento	183	165	348
	%	74,7%	74,7%	74,7%
ASMA	Recuento	62	56	118
	%	<b>25,3%</b>	<b>25,3%</b>	25,3%
Total	Recuento	245	221	466

p=0.99

**Figura 3. Distribución del asma según sexo**



**Tabla 14. Prevalencia de asma según el tipo de colegio**

		Tipo de colegio: concertado, público o privado			Total
		Público	Concertado	Privado	
NO ASMA	Recuento	145	197	6	348
	%	81,5%	70,6%	66,7%	74,7%
ASMA	Recuento	33	82	3	118
	%	<b>18,5%</b>	<b>29,4%</b>	<b>33,3%</b>	25,3%
Total	Recuento	178	279	9	466
	%	38,2%	59,9%	1,9%	100,0%

p=0.03

### 5.3.3. Resultados del cuestionario Q4 sobre características de la población y relación con la presencia de asma.

#### 5.3.3.1 Descripción de los resultados del cuestionario Q4.

En la tabla 15 se exponen los datos de antecedentes familiares de asma de los niños. El 21,6 % de ellos tenía antecedentes familiares de asma. En 24 casos los niños tenían madre asmática y en 18 padre asmático. Cuando se preguntaba a los niños si alguno de sus hermanos/as tenía asma 28 niños respondieron afirmativamente.

**Tabla 15. Historia familiar de asma:  
¿tienes antecedentes de asma en la familia más cercana?**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Un familiar o más</b>	101	<b>21,6</b>
Madre	24	5,1
Padre	18	3,8
Hermanos	28	6,0
Total	468	100,0

En la tabla 16 observamos que más de la mitad de los niños estaban expuestos al humo del tabaco en su domicilio. Con mayor frecuencia fumaban los padres que las madres (31% de las madres fumaban y el 34% de los padres).

**Tabla 16. Tabaquismo pasivo: ¿fuma alguien de tu casa?**

		Frecuencia	Porcentaje
Un familiar o más		275	<b>58,8</b>
¿Quién fuma?	Madre	147	31,4
	Padre	161	34,4
	Otros	35	7,5
	Exmadre	54	11,5
	Expadre	73	15,6
	Exotros	8	1,7

La tendencia a tener animales domésticos en los domicilios en los países desarrollados se corrobora en nuestra serie, en la que observamos que el 52% de los niños encuestados tenía animales en casa, siendo el más frecuente el perro. Así, más de una quinta parte de la muestra estudiada tiene perro en su domicilio. El segundo animal en frecuencia era el gato, seguido del hámster y los periquitos. También se está observando en la sociedad española una tendencia progresiva a tener mascotas “exóticas”, distintas a las tradicionales. Dentro del total de otros animales que se les dio como opción para responder destaca como más frecuente la tortuga, seguida de los peces y conejos (anexo 9).

**Tabla 17. Presencia de animales domésticos en los domicilios**

	Frecuencia	Porcentaje
Algún animal	244	<b>52,1</b>
Perro	101	21,6
Gato	51	10,9
Hámster	46	9,8
Periquito	46	9,8

Un factor que podría influir en la prevalencia de enfermedades alérgicas o respiratorias tiene relación con las características de la vivienda. En nuestra muestra (ver tablas 18 y 19), prácticamente todos los niños estudiados tienen calefacción en su casa y son pocos, el 6% de ellos correspondiente a 28 niños, los que refieren tener una vivienda húmeda.

**Tabla 18. Sistema de calefacción: ¿en tu casa hay calefacción?**

	Frecuencia	Porcentaje
No	8	1,7
Sí	460	<b>98,3</b>
Total	468	100,0

**Tabla 19. Humedad: ¿en tu casa hay humedad, manchas en la pared de moho?**

	Frecuencia	Porcentaje
No	440	94,0
Sí	28	<b>6,0</b>
Total	468	100,0

Cuando se interrogó por la presencia de hospitalizaciones previas por síntomas del pecho, un 8% de los niños respondió afirmativamente (ver tabla 20).

**Tabla 20. ¿Has estado hospitalizado alguna vez por síntomas del pecho?**

	Frecuencia	Porcentaje
No	429	91,7
Sí	39	<b>8,3</b>
Total	468	100,0

Un pregunta del cuestionario hacía referencia a si los niños tenían noción de haber sido prematuros; 47 niños contestaron que sí (ver tabla 21). Este ítem ofrece dudas ya que pese a estar nosotros presentes durante la realización del cuestionario, la respuesta a esta pregunta muchas veces era desconocida para los niños.

**Tabla 21. Número de meses al nacer: ¿te han dicho que fuiste un bebé prematuro?**

	Frecuencia	Porcentaje
No	421	90,0
Sí	47	<b>10,0</b>
Total	468	100,0

**5.3.3.2. Relación entre la presencia de asma y las respuestas al cuestionario sobre características de la población (Q4).**

En la tabla 22 observamos que un 33,1% de los asmáticos refería tener antecedentes familiares de asma. Solamente un 17,8% de los niños no asmáticos refería tener también antecedentes familiares de asma, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 22. Historia familiar de asma y relación con la presencia de asma: ¿tienes antecedentes de asma en la familia más cercana?**

			ASMA		Total
			NO	Sí	
Historia familiar de asma: ¿Tienes antecedentes de asma en la familia más cercana?	No	Recuento	286	79	365
		%	82,2%	66,9%	78,3%
	Sí	Recuento	62	39	101
		%	17,8%	<b>33,1%</b>	21,7%
Total		Recuento	348	118	466

p=0,001

Del total de niños asmáticos 77 se exponen en su domicilio al humo del tabaco (65,3% del total de los asmáticos). Son el grupo que mayor exposición tiene a tabaquismo pasivo, si bien la diferencia con los niños no asmáticos no alcanza la significación estadística.

**Tabla 23. Tabaquismo pasivo y relación con la presencia de asma: ¿fuma alguien de tu casa?**

			ASMA		Total
			NO	Sí	
Tabaquismo pasivo: ¿Fuma alguien de tu casa?	No	Recuento	151	41	192
		%	43,4%	34,7%	41,2%
	Sí	Recuento	197	77	274
		%	56,6%	<b>65,3%</b>	58,8%
Total		Recuento	348	118	466

p=0.099

Al analizar el familiar fumador sólo en la caso de la madre se encuentra una asociación estadísticamente significativa. En la tabla 24 observamos que el tabaquismo materno está presente en un 39% de los niños asmáticos frente al 29% de los no asmáticos.

**Tabla 24. Tabaquismo materno y relación con la presencia de asma: ¿fuma tu madre?**

			ASMA		Total
			NO	Sí	
Tabaquismo pasivo: ¿Fuma tu madre?	No	Recuento	247	72	319
		%	71,0%	61,0%	68,5%
	Sí	Recuento	101	46	147
		%	29,0%	<b>39,0%</b>	31,5%
Total		Recuento	348	118	466

p= 0,044

No se observa ninguna diferencia en la presencia de animales en su domicilio entre el grupo de niños asmáticos y no asmáticos.

**Tabla 25. Animales domésticos y relación con la presencia de asma**

			ASMA		Total
			NO	Sí	
Animales domésticos	No	Recuento	167	56	223
		%	48,0%	47,5%	47,9%
	Sí	Recuento	181	62	243
		%	52,0%	<b>52,5%</b>	52,1%
Total		Recuento	348	118	466

p= 0,921

En la tabla 26 observamos que un niño del pequeño grupo (8 niños) que no tiene calefacción en casa es asmático. Los que tienen calefacción en sus domicilios no presentan diferencias en cuanto a la presencia o ausencia de asma. La baja frecuencia en algunas de las celdas de la tabla de contingencia impiden llevar a cabo contrastes de tipo estadístico.

**Tabla 26. Sistema de calefacción y relación con la presencia de asma: ¿en tu casa hay calefacción?**

			ASMA		Total
			NO	Sí	
Sistema de calefacción: ¿En tu casa hay calefacción?	No	Recuento	7	1	8
		%	2,0%	,8%	1,7%
	Sí	Recuento	341	117	458
		%	98,0%	<b>99,2%</b>	98,3%
Total		Recuento	348	118	466

p= 0,400

Las viviendas húmedas tampoco suponen en nuestra muestra ningún factor de riesgo para el desarrollo de asma (tabla 27). Una quinta parte de los niños con viviendas húmedas son asmáticos. Un 4,2% de los asmáticos tenía

una vivienda húmeda, frente al 6,6% de los niños no asmáticos que también tenía una vivienda húmeda, sin que sea estadísticamente significativo

**Tabla 27. Humedad y relación con la presencia de asma: ¿en tu casa hay humedad, manchas en la pared de moho?**

			ASMA		Total
			NO	Sí	
Humedad: ¿en tu casa hay humedad, manchas en la pared de moho?	No	Recuento	325	113	438
		%	93,4%	95,8%	94,0%
	Sí	Recuento	23	5	28
		%	6,6%	<b>4,2%</b>	6,0%
Total		Recuento	348	118	466

p=0,349

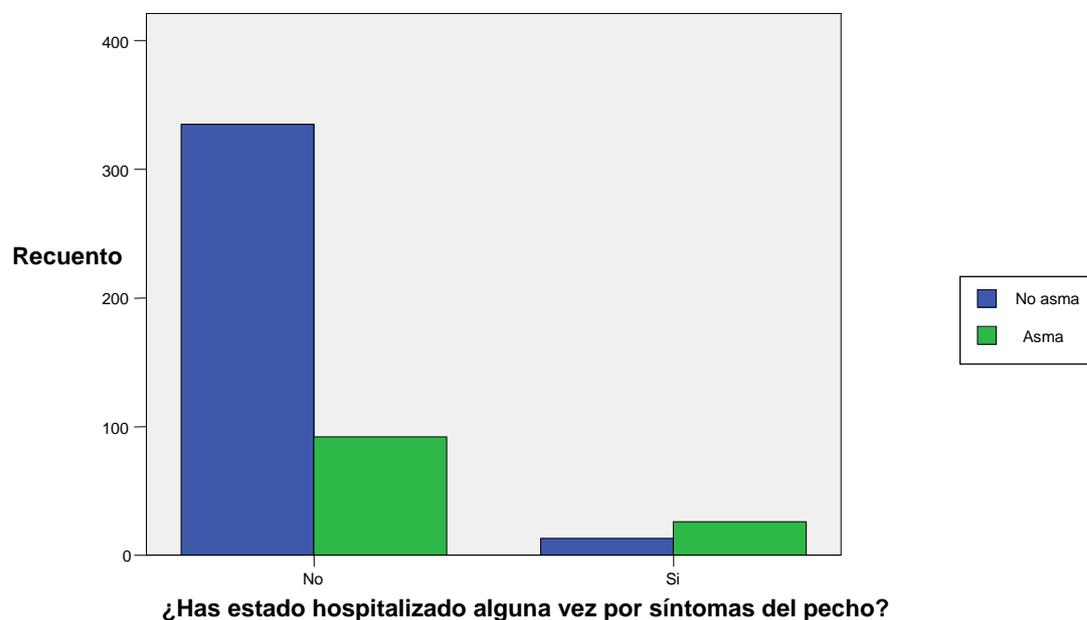
De forma significativa observamos que un 22% de los niños asmáticos refiere entre sus antecedentes personales el haber estado ingresado en alguna ocasión por síntomas de vías respiratorias bajas, mientras que solo el 3,7% de los no asmáticos habían sido ingresados (tabla 28).

**Tabla 28. Antecedentes de ingresos hospitalarios por síntomas del pecho y presencia de asma: ¿Has estado hospitalizado alguna vez por síntomas del pecho?**

			ASMA		Total
			NO	Sí	
¿Has estado hospitalizado alguna vez por síntomas del pecho?	No	Recuento	335	92	427
		%	96,3%	78,0%	91,6%
	Sí	Recuento	13	26	39
		%	3,7%	<b>22,0%</b>	8,4%
Total		Recuento	348	118	466

p=0,0001

**Figura 4. Distribución del asma en relación con hospitalizaciones previas por síntomas del pecho**



En la tabla 29 observamos que 47 niños refirieron haber sido prematuros. De ellos, 10 niños eran asmáticos sin ser éste un dato estadísticamente significativo. Representaban un 8,5% del total de niños asmáticos.

**Tabla 29. Número de meses al nacer y relación con la presencia de asma: ¿te han dicho que fuiste un bebé prematuro?**

			ASMA		Total
			NO	SÍ	
Número de meses al nacer, ¿te han dicho que fuiste un bebé prematuro?	No	Recuento	311	108	419
		%	89,4%	91,5%	89,9%
	Sí	Recuento	37	10	47
		%	10,6%	<b>8,5%</b>	10,1%
Total		Recuento	348	118	466

p= 0,501

#### **5.3.4. Resultados de las pruebas cutáneas de alergia y relación con la presencia de asma.**

##### ***5.3.4.1. Resultados de las pruebas cutáneas en la población a estudio.***

En la tabla 30 exponemos los resultados de las pruebas cutáneas. Para realizar las pruebas cutáneas (Prick test) hemos utilizado los aeroalergenos más relevantes en nuestro entorno, como se ha descrito previamente (pólenes, hongo *Alternaria*, ácaros y epitelio de gato y de perro).

La hipersensibilidad al polen de gramíneas está presente en 111 niños, que constituyen un 23% de la muestra, siendo la sensibilización más frecuente, seguida de la hipersensibilidad al polen de olivo que es del 18%.

La prueba cutánea positiva a hongo *Alternaria*, cuya sensibilización es mucho más importante en niños que en adultos, está presente en 71 niños (15%), seguida por el polen de *Salsola*, positivo en 62 niños (13%).

En el 10% de la muestra (48 niños) la prueba cutánea a epitelio de gato fue positiva; también en esa proporción es positiva la prueba para polen de ciprés (47 niños) y para los ácaros (positivos en 46 niños).

La prueba cutánea para polen de plátano es positiva en 37 niños (8%).

La prueba cutánea para epitelio de perro es positiva en menos niños que la de gato, en un 7% (32 niños), pese a que en la muestra estudiada el número de niños que tenían perro en casa era claramente superior al que tenía gato.

En último lugar, como cabría esperar, la prueba cutánea para el polen de *Parietaria* es positiva solamente en 28 niños, 6% del total.

**Tabla 30. Pruebas cutáneas en nuestra muestra**

<b>ALERGENO</b>	<b>n</b>	<b>TOTAL %</b>
Reacción a gramíneas	108	23,2%
Reacción a Olea	83	17,8%
Reacción a Alternaria	69	14,8%
Reacción a Salsola	60	12,9%
Reacción a gato	48	10,3%
Reacción a ciprés	46	9,9%
Reacción a ácaros	46	9,9%
Reacción a platanero	35	7,5%
Reacción a perro	32	6,9%
Reacción a Parietaria	27	5,8%

#### **5.3.4.2. Relación entre la presencia de asma y las pruebas cutáneas.**

Las pruebas cutáneas que con más frecuencia resultaron positivas en los asmáticos fueron las mismas que en la muestra total. En la tabla 31 observamos en los asmáticos que la prueba cutánea positiva mas frecuente fue para el polen de gramíneas (34%).

El polen de olivo y el hongo *Alternaria* fueron positivos en el 26% de los asmáticos. Las pruebas cutáneas para los tres alérgenos (el polen de gramíneas, el de olivo y el hongo *Alternaria*) están presentes en los pacientes asmáticos en una proporción superior a lo observado en los no asmáticos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Como vemos en la tabla 31, el 16% de asmáticos tiene pruebas positivas para polen de *Salsola*, para polen de ciprés y ácaros. En el caso de los ácaros y el polen de ciprés su diferencia en asmáticos con respecto a los no asmáticos fue estadísticamente significativa.

El 13% de los asmáticos tiene pruebas positivas para epitelio de gato y el 11% para polen de plátano.

En el 9% de los asmáticos la prueba cutánea es positiva para polen de *Parietaria*.

En último lugar, la prueba cutánea para epitelio de perro es positiva

solamente en un 8% de los asmáticos.

**Tabla 31. Pruebas cutáneas en asmáticos**

ALERGENO	NO ASMA (350)	ASMA (118)	TOTAL (468)	p-valor
Reacción a gramíneas	19,6%	33,9%	23,2%	,001
Reacción a Olea	15,0%	26,3%	17,8%	,006
Reacción a Alternaria	11,0%	26,3%	14,8%	,000
Reacción a Salsola	11,8%	16,1%	12,9%	,230
Reacción a gato	9,5%	12,7%	10,3%	,319
Reacción a ciprés	7,8%	16,1%	9,9%	,009
Reacción a ácaros	7,8%	16,1%	9,9%	,009
Reacción a platanero	6,3%	11,0%	7,5%	,096
Reacción a perro	6,6%	7,6%	6,9%	,706
Reacción a Parietaria	4,6%	9,3%	5,8%	,058

En las figuras 5 a 9 mostramos las pruebas cutáneas con polen de gramíneas, olivo, hongo Alternaria, polen de ciprés y ácaros, cuya diferencia ha sido estadísticamente significativa entre el grupo de asmáticos y el de no asmáticos.

**Figura 5. Pruebas cutáneas positivas para polen de gramíneas y relación con la presencia de asma**

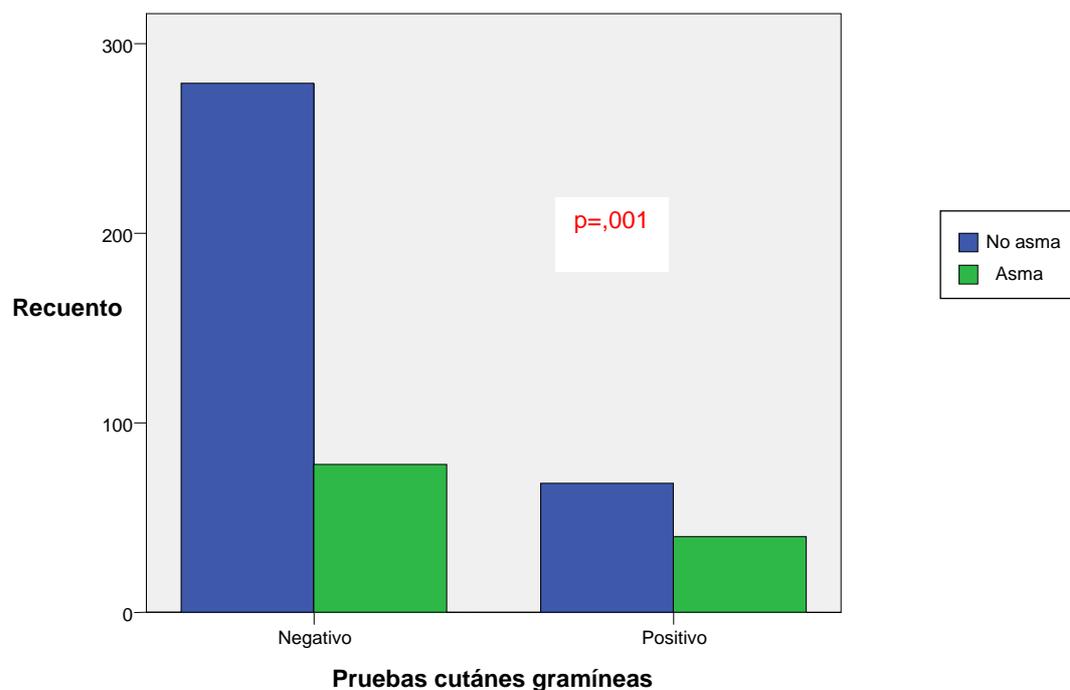


Figura 6. Pruebas cutáneas positivas para polen de olivo y relación con la presencia de asma

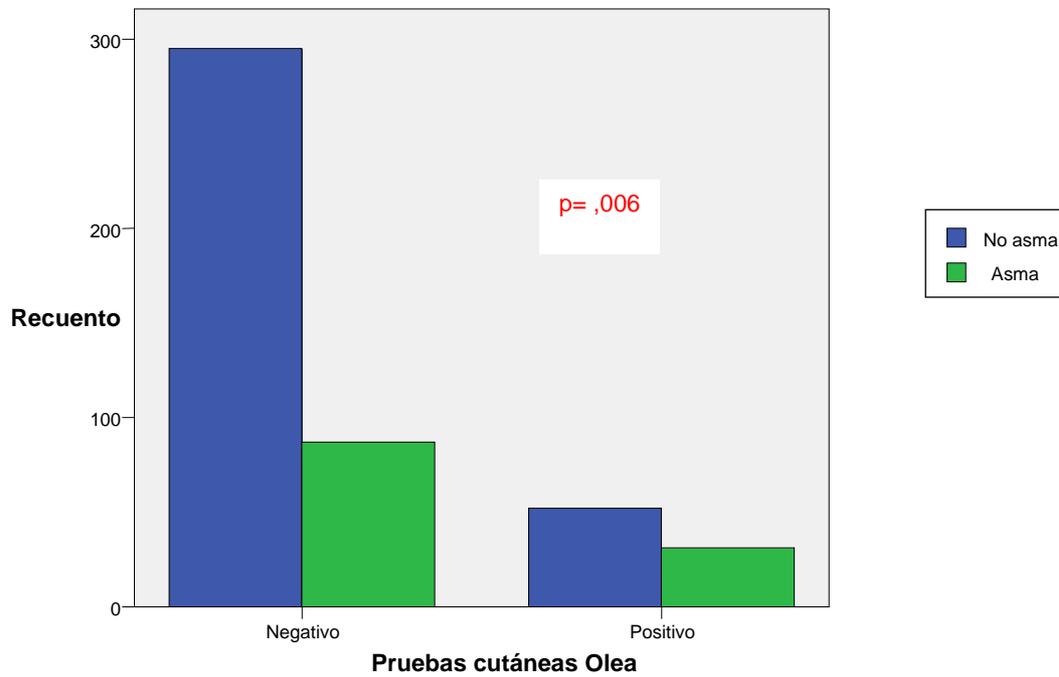
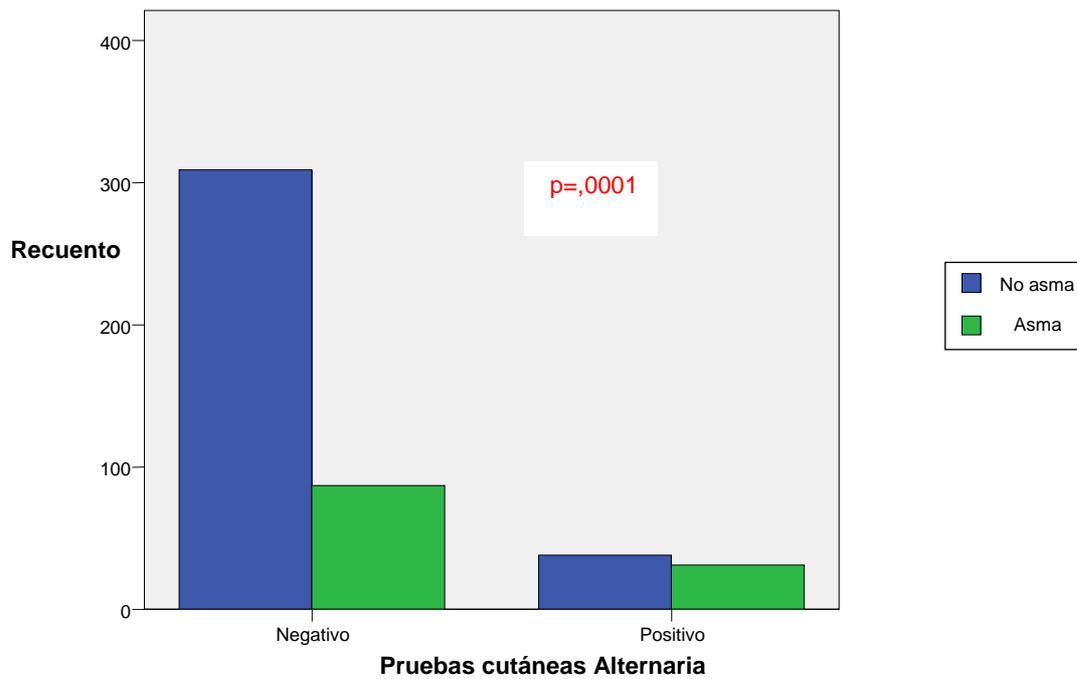
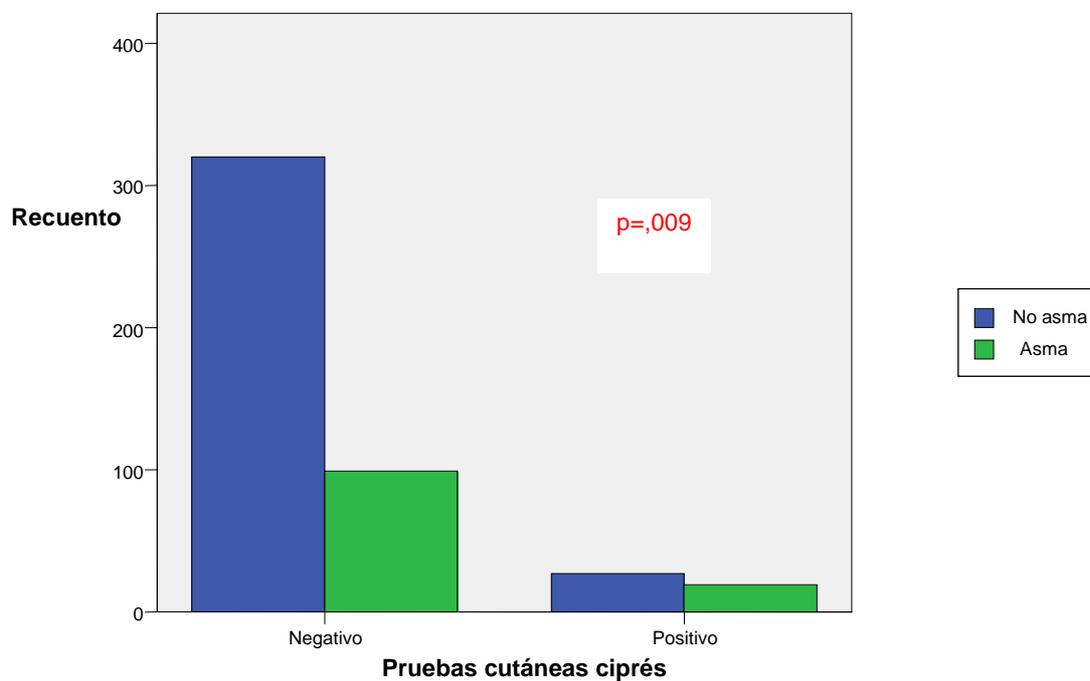


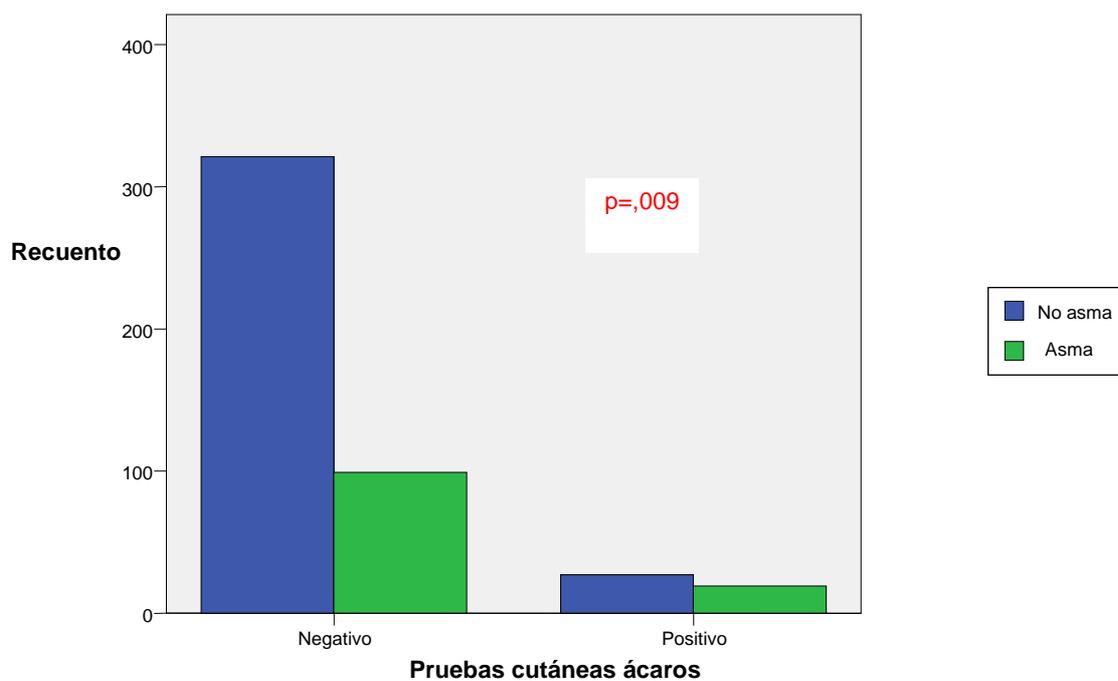
Figura 7. Pruebas cutáneas positivas para hongo Alternaria y relación con la presencia de asma



**Figura 8. Pruebas cutáneas positivas para polen de ciprés y relación con la presencia de asma**



**Figura 9. Pruebas cutáneas positivas para ácaros y relación con la presencia de asma**



Como vemos en la tabla 32, en los pacientes asmáticos es más frecuente la presencia de pruebas cutáneas positivas para aeroalergenos, tanto si nos referimos a una sola prueba cutánea positiva como si lo hacemos a dos o más pruebas cutáneas positivas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 32. Número de pruebas cutáneas positivas en asmáticos y no asmáticos**

			ASMA		Total
			NO	SÍ	
Pruebas cutáneas	Negativas	Recuento	229	54	283
		%	66,0%	45,8%	60,9%
	Una prueba positiva	Recuento	41	17	58
		%	11,8%	<b>14,4%</b>	12,5%
	Dos pruebas positivas	Recuento	19	12	31
		%	5,5%	<b>10,2%</b>	6,7%
	Más de dos pruebas positivas	Recuento	58	35	93
		%	16,7%	<b>29,7%</b>	20,0%
	Total	Recuento	347	118	465
		%	100,0%	100,0%	100,0%

p=0,00082

### **5.3.5. Relación entre la presencia de asma y resultados de la espirometría forzada y la medición de óxido nítrico en aire espirado.**

#### **5.3.5.1. Descripción de los resultados de la maniobra espirométrica y la fracción de óxido nítrico en aire espirado.**

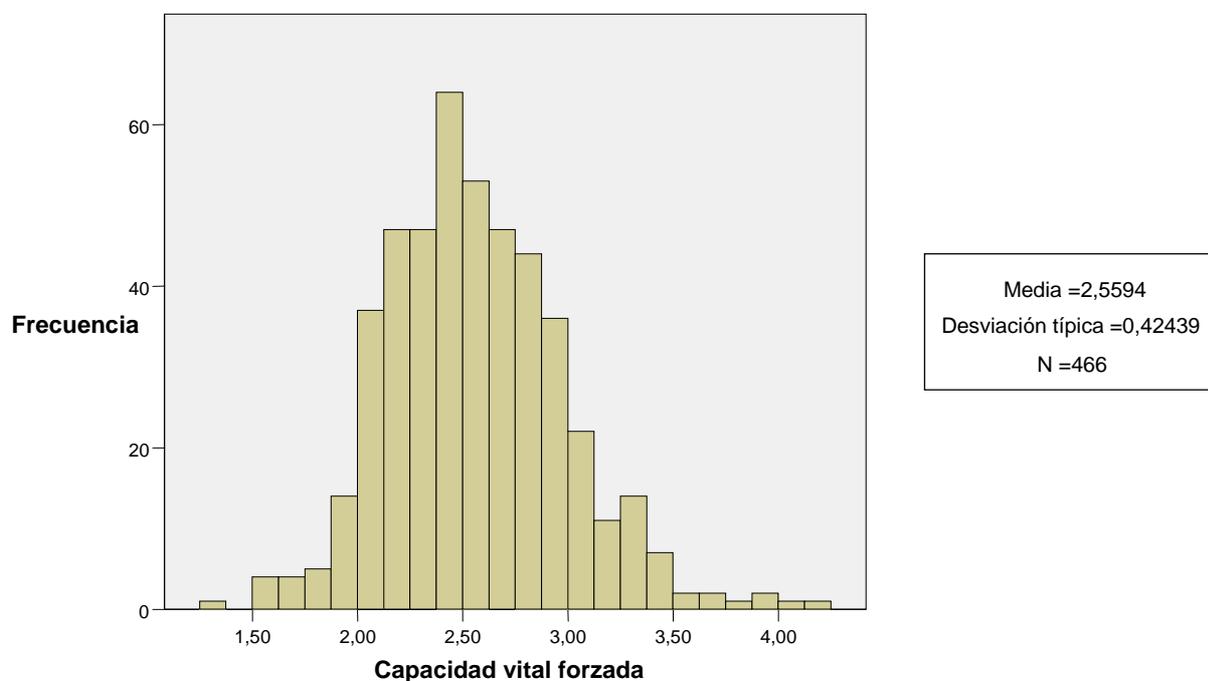
En nuestra muestra, la media de los valores obtenidos con la maniobra espirométrica (la capacidad vital forzada (FVC) y la espiración forzada (FEV<sub>1</sub>) en valores absolutos y en porcentajes), así como el valor de la mediana son:

- La FVC media fue de 2,55 ± 0,42 litros (87,67%). La mediana de la FVC es 2,51 litros (88%).
- La media del FEV<sub>1</sub> fue de 2,23 ± 0,36 litros (90,61%). La mediana de la FEV<sub>1</sub> es 2,20 litros (90%).

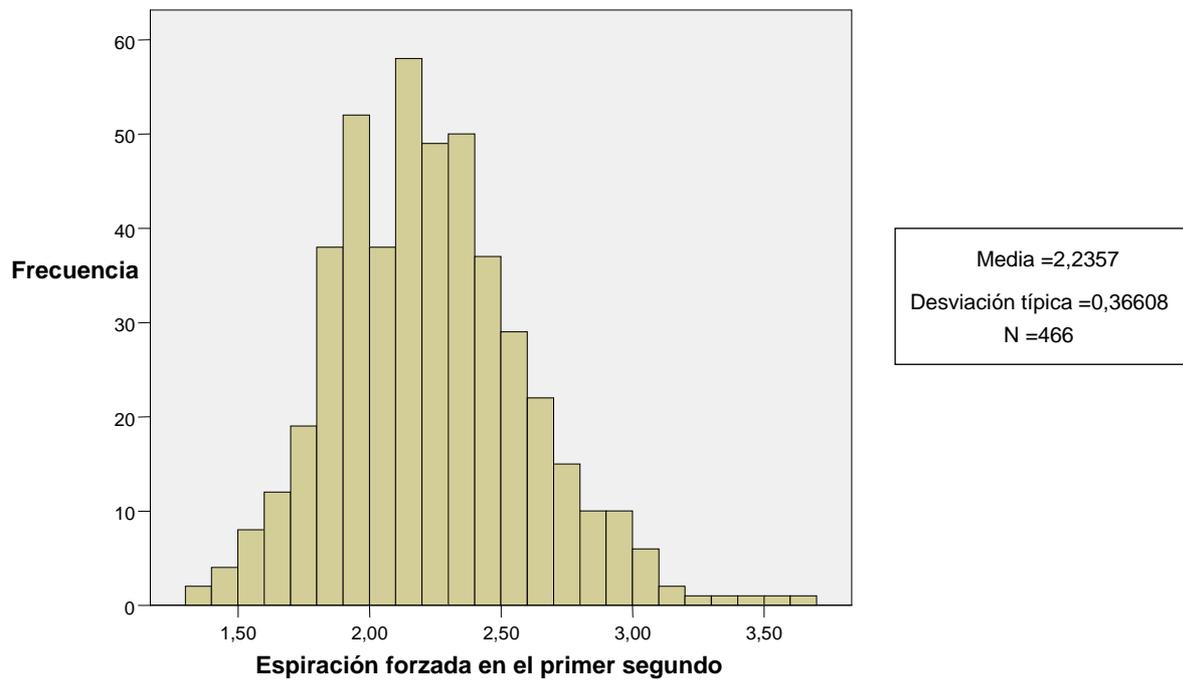
Los valores de la media obtenidos, así como la mediana, coinciden, presentando una distribución simétrica, pudiendo así utilizar la media como medida de tendencia central.

- La media de los valores de los mesoflujos es  $2,70 \pm 0,66$  litros, siendo la mediana de 2,65 litros.
- La media del cociente entre el valor de la espiración forzada en el primer segundo y la capacidad vital forzada ( $FEV_1 / FVC$ ) es de  $0,87 \pm 0,54$ . El valor de la mediana del cociente  $FEV_1 / FVC$  es 0,88.
- Asimismo, obtenemos la media y la mediana de los valores del óxido nítrico, donde la distribución de la muestra cambia. El valor de la media de la medición de óxido nítrico en aire espirado es  $12,84 \pm 14,97$  ppb. Se aprecia una gran dispersión de los valores, que van de 0 a 105 ppb. La mediana del óxido nítrico en aire espirado en nuestra muestra es 9 ppb.

**Figura 10. Valores de la capacidad vital forzada en nuestra muestra**



**Figura 11. Valores de la espiración forzada en el primer segundo en nuestra muestra**



**Figura 12. Valores del cociente entre la espiración forzada en el primer segundo y la capacidad vital forzada en nuestra muestra**

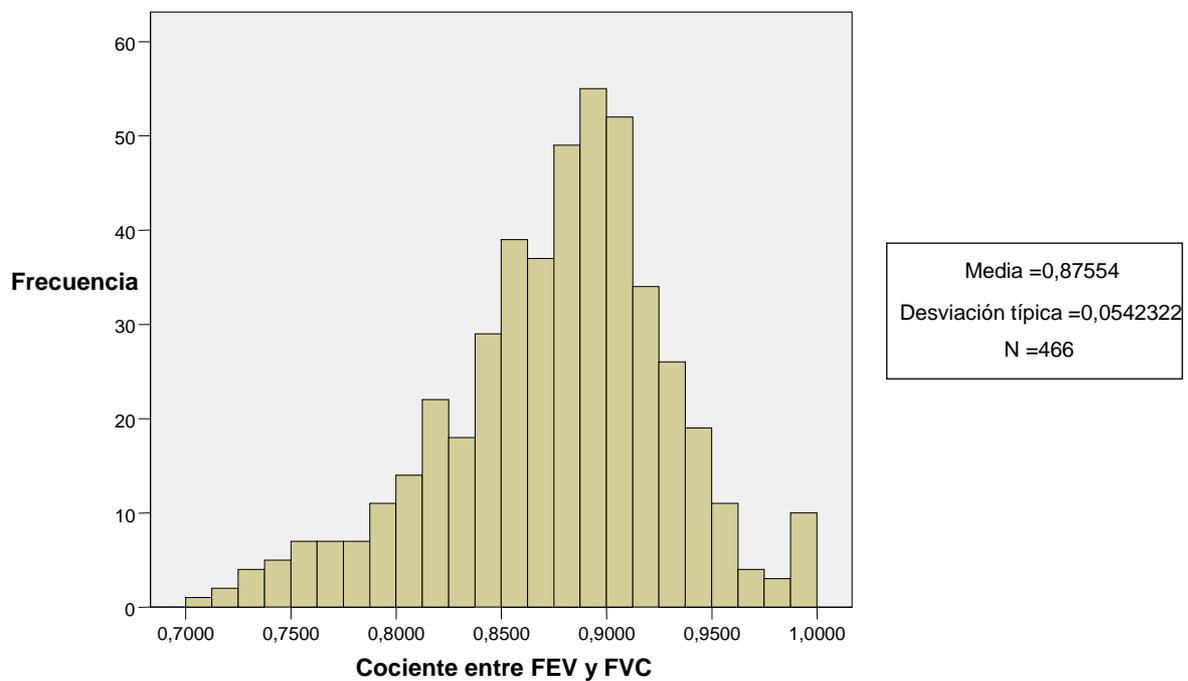


Figura 13. Valores de los mesoflujos en nuestra muestra

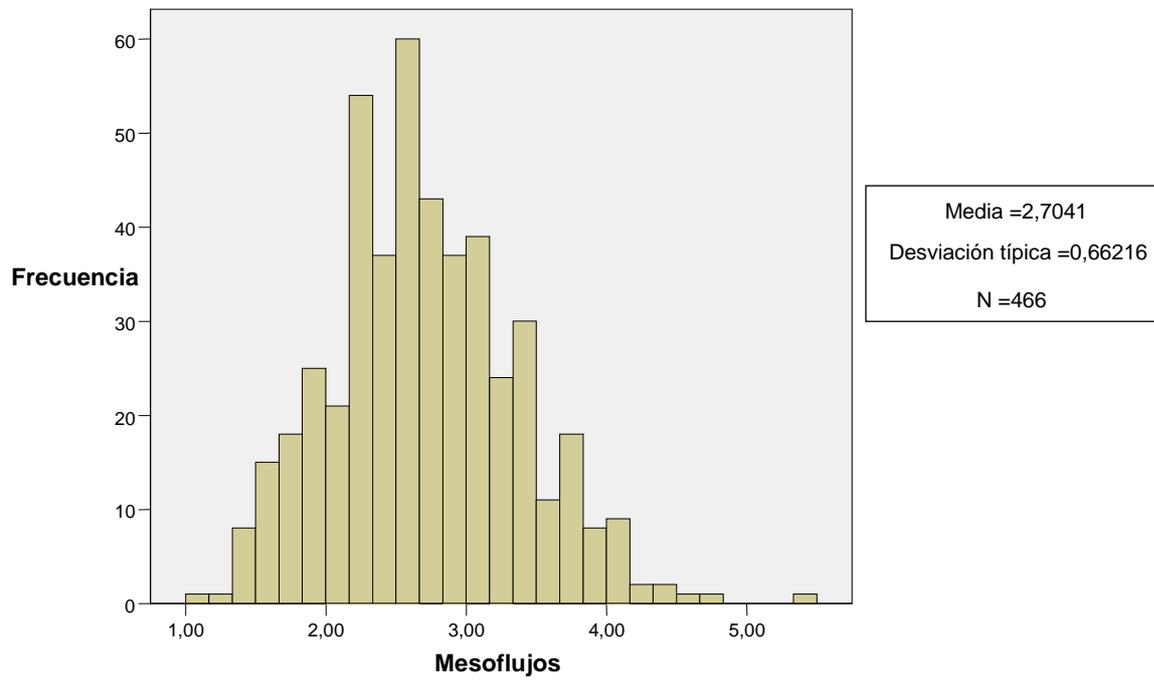
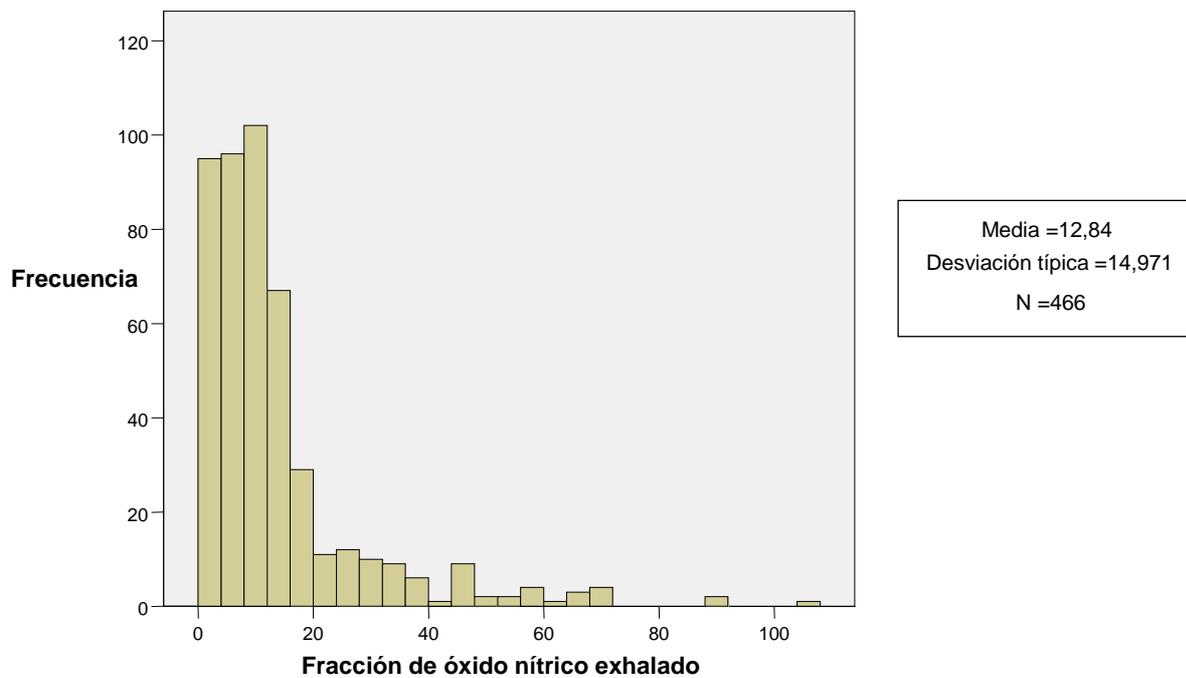


Figura 14. Valores de la fracción de óxido nítrico en aire exhalado



Del total de niños estudiados, solamente 12 niños presentaban una espirometría forzada obstructiva tomando el cociente FEV<sub>1</sub> /FVC menor de 0,75 como referencia (tabla 33). Solamente uno de los niños presentaba un cociente inferior a 0,70.

**Tabla 33. Espirometría forzada (cociente entre FEV<sub>1</sub> y FVC)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
<b>Obstructivo (menor de 0,7)</b>	<b>1</b>	<b>,2</b>	<b>,2</b>
<b>Obstructivo (mayor o igual de 0,7 y menor de 0,75)</b>	<b>11</b>	<b>2,4</b>	<b>2,4</b>
Normal (mayor o igual a 0,75)	455	97,2	97,4
Total	467	99,8	100,0
Perdidos	1	,2	
Total	468	100,0	

### **5.3.5.2. Relación entre la presencia de asma y los valores de la espirometría y medición de óxido nítrico en aire espirado.**

Estudiamos la relación existente entre las distintas variables obtenidas con la maniobra espirométrica y la medición de óxido nítrico en el grupo de asmáticos y no asmáticos.

En la tabla 34 observamos que entre el grupo de asmáticos y el de no asmáticos, las diferencias obtenidas en las medias del cociente FEV<sub>1</sub> /FVC ( $p=0,004$ ), así como en los valores de los mesoflujos ( $p=0,0001$ ) fueron significativas.

La media obtenida del valor del óxido nítrico en aire espirado en asmáticos también fue significativamente mayor que en los no asmáticos ( $p=0,003$ ).

**Tabla 34. Valores de la espirometría forzada y fracción de óxido nítrico en asmáticos y no asmáticos**

	Asma	N	Media	Desviación típica
Espiración forzada en el primer segundo (porcentaje)	No	348	90,91	11,985
	Sí	118	89,53	12,880
Capacidad vital forzada (porcentaje)	No	348	87,47	10,817
	Sí	118	88,28	12,897
Cociente entre FEV y FVC*	No	348	,879386	,0519328
	Sí	118	,861159	,0615097
Mesoflujos*	No	348	2,7690	,64975
	Sí	118	2,5051	,65480
Fracción de óxido nítrico exhalado*	No	347	11,39	12,424
	Sí	117	17,37	20,204

No existe diferencia significativa entre la media en los niños asmáticos y no asmáticos con respecto a los valores de la espiración forzada en el primer segundo (porcentaje), así como en relación a la media de la capacidad vital forzada (porcentaje).

Como esperábamos, la media del óxido nítrico es significativamente más alta (17,37) en los niños asmáticos que en los no asmáticos (11,39), con una desviación típica de 20,204.

**Tabla 35. Valores de la espirometría forzada y medición de óxido nítrico en aire espirado en niños que han presentado sibilantes o pitos los últimos 12 meses**

	¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?	N	Media	Desviación típ.
Espiración forzada en el primer segundo porcentaje	No	394	91,00	11,779
	Si	74	88,39	14,167
Capacidad vital forzada porcentaje	No	394	87,64	10,873
	Si	74	87,88	13,768
Cociente entre fev y fvc*	No	394	,878709	,0532122
	Si	74	,855362	,0607183
Mesoflujos*	No	394	2,7574	,64704
	Si	74	2,4286	,67159
Fracción de óxido *nítrico exhalado	No	393	11,55	13,134
	Si	73	19,78	21,223

p<0,01

Si valoramos como asmáticos a los niños que refieren haber presentado exclusivamente sibilantes o pitos los últimos 12 meses (tabla 35) de nuevo se repite el mismo patrón, resultando también significativas las diferencias encontradas entre las medias del cociente FEV<sub>1</sub> /FVC (p=0,003), los mesoflujos (p< 0,0001) y el óxido nítrico en aire espirado (p<0,0001).

En la tabla 36 mostramos los resultados sobre la posible correlación entre función pulmonar obstructiva y asma. En contra de lo que esperábamos, observamos que había más niños con un patrón ventilatorio obstructivo entre los no asmáticos. En cualquier caso los niños con obstrucción al flujo aéreo constituyeron solamente 12 casos, lo cual no permite extraer conclusiones a partir de estos datos. La baja frecuencia en algunas de las categorías de las celdas de la tabla de contingencia impiden el llevar a cabo contrastes de tipo estadístico.

**Tabla 36. Cociente obstructivo en la maniobra espirométrica y relación con la presencia de asma**

			ASMA		Total
			NO	SI	
Cociente entre FEV y FVC recodificado	Obstructivo (menor de 0,7)	Recuento	1	0	1
		% de sib26	,3%	,0%	,2%
	Ligeramente obstructivo (menor o igual de 0,7 y menor de 0,75)	Recuento	8	3	11
		% de sib26	2,3%	2,5%	2,4%
	Normal (mayor o igual a 0,75)	Recuento	338	115	453
		% de sib26	97,4%	97,5%	97,4%
Total		Recuento	347	118	465
		% de sib26	100,0%	100,0%	100,0%

### 5.3.6. Resultados del cuestionario sobre rinitis (Q2) y relación con la presencia de asma.

#### 5.3.6.1. Descripción de los resultados del cuestionario sobre rinitis (Q2).

En las tablas 37 y 38 observamos que más de la mitad de los niños (52,4%) contestaba que sí al preguntarles sobre si alguna vez había tenido clínica de rinitis sin que coincidiera con un proceso catarral. Al especificarles si habían presentado clínica de rinitis el último año, el número de niños que respondían afirmativamente descendía al 39,7%, lo que nos induce a pensar que es una respuesta más fiable, ya que evita el sesgo de recuerdo.

Más de un 15% de los niños (tabla 39) refería que presentaban clínica de conjuntivitis acompañante.

Tabla 37. ¿Has tenido alguna vez un problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?

	Frecuencia	Porcentaje
No	223	47,6
<b>Sí</b>	245	<b>52,4</b>
Total	468	100,0

Tabla 38. ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?

	Frecuencia	Porcentaje
No	282	60,3
<b>Sí</b>	186	<b>39,7</b>
Total	468	100,0

Tabla 39. ¿Han ido acompañados estos problemas de nariz con prurito acuoso (picor y lagrimeo de los ojos)?

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	395	84,4	84,6
	<b>Sí</b>	72	15,4	<b>15,4</b>
	Total	467	99,8	100,0
Perdidos	Sistema	1	,2	
Total		468	100,0	

Cuando se preguntó a los niños acerca de la estacionalidad que presentaba su clínica de rinitis, observamos que durante los principales meses de polinización de gramíneas y olivo no hay predominio de la clínica con respecto al resto del año (tabla 40).

Los meses de otoño presentan una frecuencia mayor que el resto, refiriendo los niños el mes de octubre (14%) como el mes del año en el que con mayor frecuencia presentaban síntomas nasales. El segundo en frecuencia era el mes de noviembre (12,8%) pese a que se les indicaba que se refería la cuestión a clínica nasal distinta a un proceso catarral, siendo septiembre el tercer mes en frecuencia de presentación de la clínica (10,5%). Los meses de marzo, febrero y enero fueron en los que los niños presentaron la clínica con menor frecuencia.

Tabla 40. ¿En que mes/meses de los últimos 12 ocurrieron estos problemas nasales?

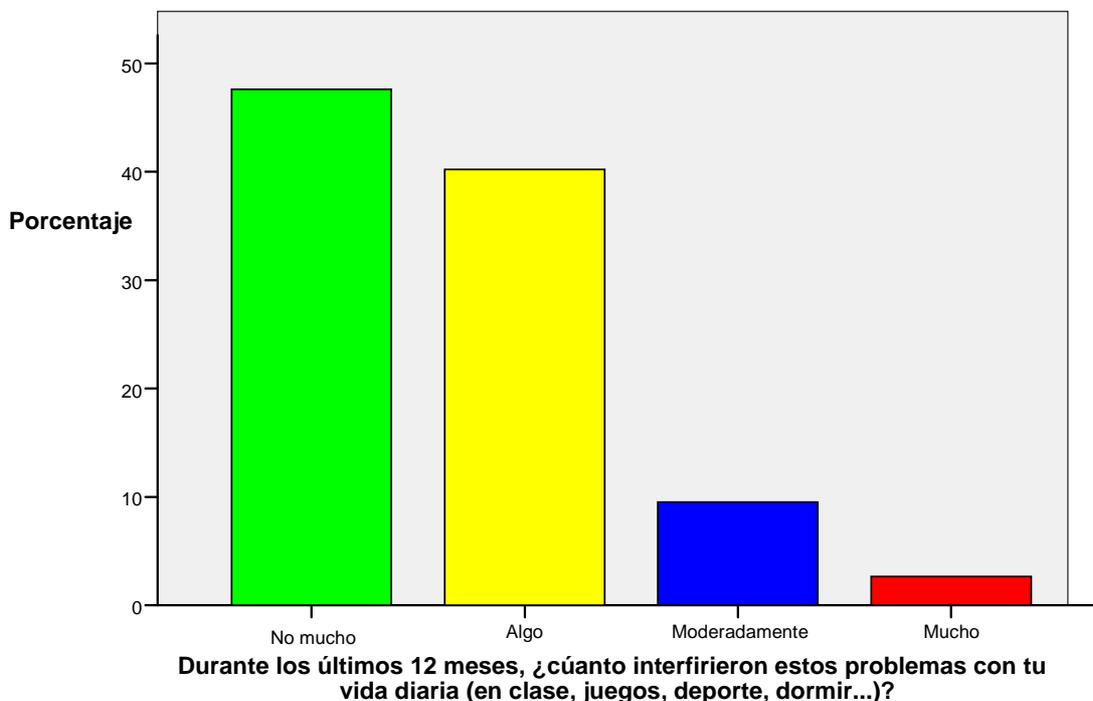
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Enero	21	4,5	<b>4,5</b>
Febrero	20	4,3	<b>4,3</b>
Marzo	18	3,8	<b>3,9</b>
Abril	32	6,8	<b>6,9</b>
Mayo	27	5,8	<b>5,8</b>
Junio	27	5,8	<b>5,8</b>
Julio	25	5,3	<b>5,4</b>
Agosto	33	7,1	<b>7,1</b>
Septiembre	49	10,5	<b>10,5</b>
Octubre	66	14,1	<b>14,2</b>
Noviembre	60	12,8	<b>12,9</b>
Diciembre	29	6,2	<b>6,2</b>
Total	466	99,6	100,0
Perdidos	2	,4	
Total		468	100,0

La pregunta reflejada en la tabla 41 hace referencia a la calidad de vida, al preguntar cuanto interfería la clínica nasal en su vida diaria. Solamente en 5 niños la rinitis interfería mucho en su vida diaria. Los 279 niños que no contestaron a esta pregunta no presentaban sintomatología nasal y por ello no la respondieron, como se les indicó.

**Tabla 41. Durante los últimos 12 meses, ¿cuánto interfirieron estos problemas con tu vida diaria (en clase, juegos, deporte, dormir...)?**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No mucho	90	19,2	47,6
Algo	76	16,2	40,2
Moderadamente	18	3,8	9,5
<b>Mucho</b>	5	1,1	<b>2,6</b>
Total	189	40,4	100,0
Perdidos	279	59,6	
Total	468	100,0	

**Figura 15. Durante los últimos 12 meses, ¿ cuánto interfirieron estos problemas en tu vida diaria (en clase, juegos, deporte, dormir...)?**



¿Has tenido alguna vez fiebre del heno? Esta pregunta es la que sin duda explicamos en mayor número de ocasiones. En todos los centros la definimos antes de ser contestada, por ello probablemente sea la respuesta que más se correlacione realmente con la situación real. La prevalencia de rinitis alérgica obtenida a partir de las respuestas a la pregunta directa de “¿has tenido alguna vez fiebre del heno?” sería del 17,8% (tabla 38).

**Tabla 42. ¿Has tenido alguna vez fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica)?**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	384	82,1	82,2
	<b>Sí</b>	83	17,7	<b>17,8</b>
	Total	467	99,8	100,0
Perdidos	Sistema	1	,2	
	Total	468	100,0	

Añadimos al cuestionario sobre rinitis del estudio ISAAC una pregunta que hacía referencia a la posibilidad de presentar un síndrome de alergia oral tras la ingesta de algún alimento. Es un dato más que queríamos estudiar para ampliar nuestros conocimientos epidemiológicos sobre la población a estudio.

Una quinta parte de los niños encuestados refería que con algún alimento les picaba la boca al comerlo (tabla 43).

Algunas de las respuestas no tienen mucha validez porque han incluido alimentos ácidos y probablemente en algunos casos no la interpretaran correctamente.

Entre los alimentos implicados como responsables de la clínica descrita destaca el kiwi como el más frecuente, seguido del melocotón (anexo 10). El kiwi es tres veces más frecuente que el melocotón, que esta presente en las respuestas de 10 niños.

**Tabla 43. ¿Te pica la lengua, los labios o el paladar al comer algún alimento? ¿Con cuál o cuáles?**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No	371	79,3	79,4
Válidos <b>Sí</b>	96	20,5	<b>20,6</b>
Total	467	99,8	100,0
Perdidos	1	,2	
Total	468	100,0	

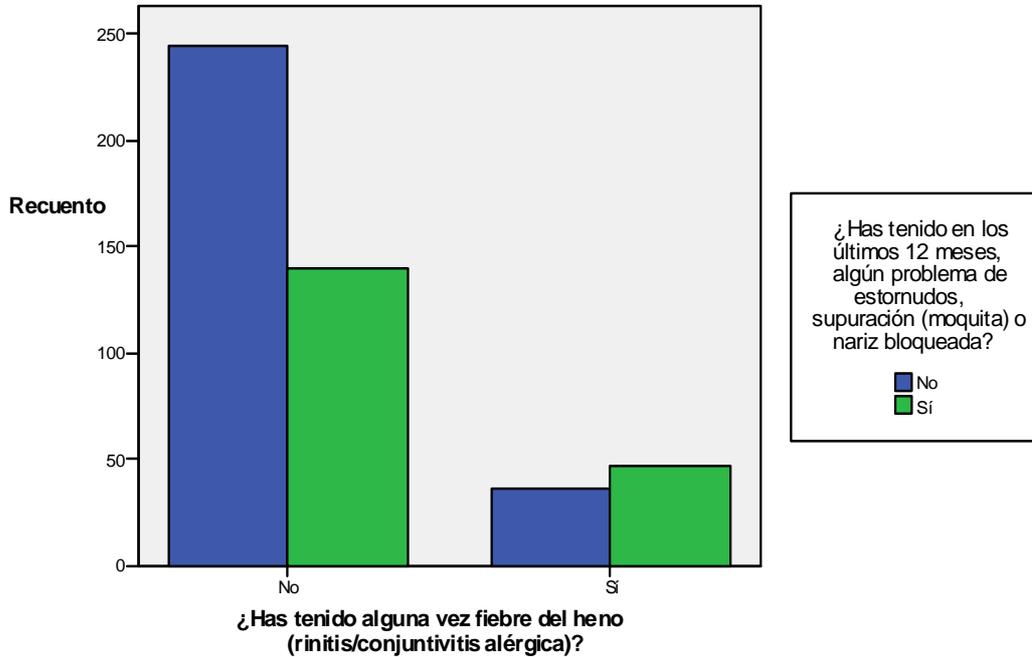
En la tabla 44 observamos una correlación significativa entre la clínica de estornudos, supuración o nariz bloqueada durante los doce últimos meses (RIN2) y la contestación afirmativa a la pregunta sobre el diagnóstico de fiebre del heno (RIN6).

**Tabla 44. ¿Has tenido alguna vez fiebre del heno? Observada en el grupo de pacientes que referían haber tenido o no en los últimos 12 meses algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada**

			¿Has tenido en los últimos 12 meses algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?		Total
			No	Sí	No
¿Has tenido alguna vez fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica)?	No	Recuento	245	139	384
		Frecuencia esperada	231,1	152,9	384,0
		% del total	52,5%	29,8%	82,2%
Sí	Recuento	36	47	83	
	Frecuencia esperada	49,9	33,1	83,0	
	% del total	7,7%	<b>10,1%</b>	17,8%	
Total	Recuento	281	186	467	
	Frecuencia esperada	281,0	186,0	467,0	
	% del total	60,2%	39,8%	100,0%	

P=0,001

Figura 16. ¿Has tenido alguna vez fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica)?



### 5.3.6.2. Relación entre la presencia de asma y las respuestas al cuestionario sobre rinitis (Q2).

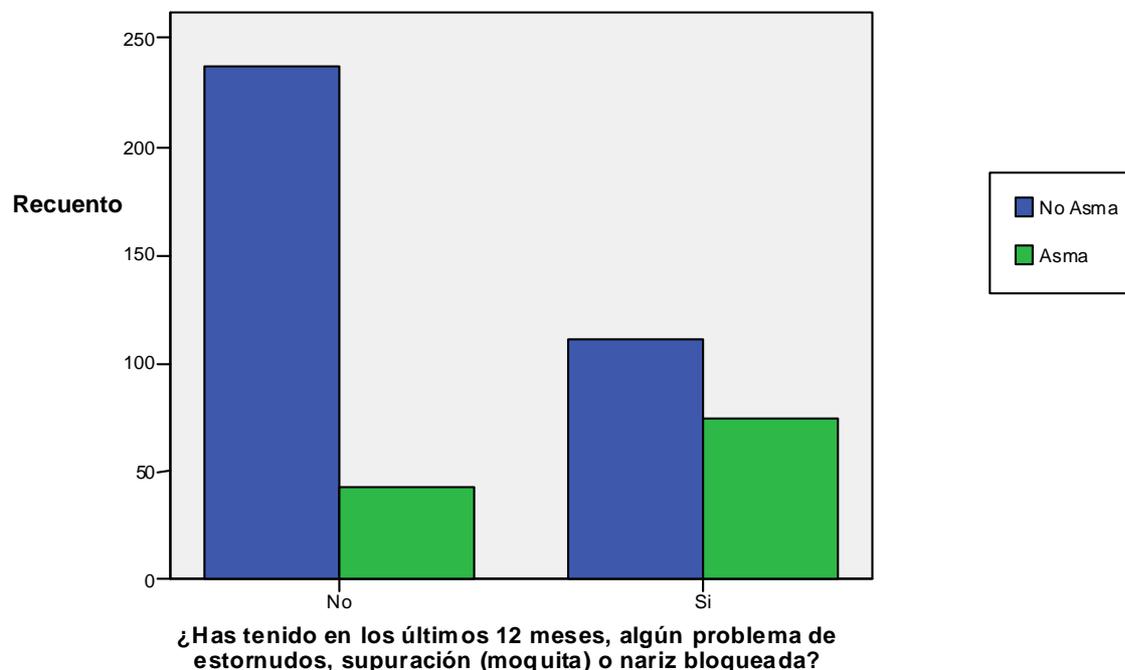
Un 64% de los niños asmáticos había presentado clínica de rinitis al preguntarles por los últimos 12 meses, frente al 32% del grupo de no asmáticos que también la habían tenido, siendo esta diferencia estadísticamente significativa .

Tabla 45. ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada? En el grupo de asmáticos y no asmáticos

		ASMA		Total	
		NO	Sí	sib2 y sib6 = 0	
¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?	No	Recuento	237	43	280
		% de ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?	84,6%	15,4%	100,0%
	Sí	% de asma	68,1%	36,4%	60,1%
		Recuento	111	75	186
Total	No	% de ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?	59,7%	40,3%	100,0%
		% de asma	31,9%	<b>63,6%</b>	39,9%
	Sí	Recuento	348	118	466
		% de ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?	74,7%	25,3%	100,0%
		% de asma	100,0%	100,0%	100,0%

P<0,0001

**Figura 17. ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?**



## 5.4 RINITIS.

### 5.4.1. Resultados del cuestionario sobre características de la población (Q4) y relación con la presencia de rinitis.

Hemos definido como rinitis una respuesta afirmativa a las preguntas “¿Has tenido en los últimos 12 meses algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?” y/o “¿Has tenido alguna vez fiebre del heno?”.

Cuando valoramos la relación entre antecedentes familiares de asma y rinitis encontramos que la citada relación resultó estadísticamente significativa. El 27% de los niños con rinitis referían tener antecedentes de asma entre sus familiares.

**Tabla 46. Historia familiar de asma y relación con la presencia de rinitis: ¿tienes antecedentes de asma en la familia más cercana?**

			Historia familiar de asma: ¿Tienes antecedentes de asma en la familia más cercana?		Total
			No	Sí	
RINITIS	NO	Recuento	204	41	245
		%	83,3%	16,7%	100,0%
	Sí	Recuento	162	60	222
		%	73,0%	<b>27,0%</b>	100,0%
Total		Recuento	366	101	467
		%	78,4%	21,6%	100,0%

p=0,007

Entre los niños con rinitis era más frecuente que sus padres fumaran. El que la madre lo hiciera no era estadísticamente significativo al contrario de lo que observamos en los asmáticos (ver tablas 47 y 48).

**Tabla 47. Tabaquismo pasivo y relación con la presencia de rinitis: ¿fuma alguien de tu casa?**

			Tabaquismo pasivo: ¿Fuma alguien de tu casa?		Total
			No	Sí	
RINITIS	NO	Recuento	110	135	245
		%	44,9%	55,1%	100,0%
	SI	Recuento	83	139	222
		%	37,4%	<b>62,6%</b>	100,0%
Total		Recuento	193	274	467
		%	41,3%	58,7%	100,0%

p≥0,05

**Tabla 48. Tabaquismo materno y relación con la presencia de rinitis: ¿fuma tu madre en casa?**

			Tabaquismo pasivo: ¿Fuma tu madre?		Total
			No	Si	No
RINITIS	NO	Recuento	178	67	245
		%	72,7%	27,3%	100,0%
	SÍ	Recuento	143	79	222
		%	64,4%	<b>35,6%</b>	100,0%
Total		Recuento	321	146	467
		%	68,7%	31,3%	100,0%

p≥0,05

La presencia de animales en el domicilio de los niños no implicaba un mayor riesgo de rinitis (tabla 49).

**Tabla 49. Animales domésticos presentes en el domicilio y relación con rinitis**

			Animales domésticos		Total
			No	Sí	No
RINITIS	NO	Recuento	116	129	245
		%	47,3%	52,7%	100,0%
	SI	Recuento	107	115	222
		%	48,2%	<b>51,8%</b>	100,0%
Total		Recuento	223	244	467
		%	47,8%	52,2%	100,0%

p≥0,05

Un 8,6% de los pacientes con rinitis tenían una casa húmeda, resultando una relación estadísticamente significativa entre ambas características.

**Tabla 50. Humedad y relación con la presencia de rinitis: ¿En tu casa hay humedad, manchas en la pared de moho?**

			Humedad: ¿en tu casa hay humedad, manchas en la pared de moho?		Total
			No	Sí	No
RINITIS	NO	Recuento	236	9	245
		%	96,3%	3,7%	100,0%
	SÍ	Recuento	203	19	222
		%	91,4%	<b>8,6%</b>	100,0%
Total		Recuento	439	28	467
		%	94,0%	6,0%	100,0%

p=0,026

En la tabla 51 vemos que un 12,2% de los pacientes con rinitis refería haber estado ingresado alguna vez por síntomas del pecho, siendo esta cifra significativamente mayor que en los niños que no tenían rinitis.

**Tabla 51. ¿Has estado hospitalizado alguna vez por síntomas del pecho? Relación con la presencia de rinitis**

			¿Has estado hospitalizado alguna vez por síntomas del pecho?		Total
			No	Sí	No
RINITIS	NO	Recuento	233	12	245
		%	95,1%	4,9%	100,0%
	SÍ	Recuento	195	27	222
		%	87,8%	<b>12,2%</b>	100,0%
Total		Recuento	428	39	467
		%	91,6%	8,4%	100,0%

p=0,005

#### **5.4.2. Resultados de las pruebas cutáneas y relación con la presencia de rinitis.**

Las pruebas cutáneas que con más frecuencia resultaron positivas en los pacientes con rinitis fueron las mismas que en la muestra total y las mismas que en los asmáticos. En las tablas 52 y 53 observamos que en los pacientes con rinitis, la prueba cutánea positiva más frecuente fue para el polen de gramíneas.

Las pruebas cutáneas positivas para los tres alérgenos (el polen de gramíneas, el de olivo y el hongo *Alternaria*) están presentes con la misma frecuencia en los pacientes asmáticos y en los pacientes con rinitis, independientemente del criterio elegido para definir clínica compatible con rinitis. Cuando se utiliza como criterio la clínica presentada durante el último año solamente las pruebas cutáneas con gramíneas son diferentes significativamente. Cuando estudiamos al grupo de pacientes que habían contestado afirmativamente a la pregunta sobre fiebre del heno, las pruebas cutáneas eran diferentes significativamente en el grupo de pacientes con rinitis con respecto a los que no la tenían, para polen de gramíneas, olivo, ciprés y plátano. La diferencia era también significativa cuando nos referimos a pruebas cutáneas positivas para epitelio de gato y de perro.

En los pacientes con rinitis, la prueba cutánea era positiva con menor frecuencia para epitelio de perro que para el de gato, como en los asmáticos y en la muestra total. En último lugar es positivo polen de parietaria en los pacientes con rinitis, independientemente del criterio elegido para su definición.

**Tabla 52. Pruebas cutáneas positivas en pacientes que habían contestado afirmativamente a la pregunta ¿has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada? y/o ¿has tenido alguna vez fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica)?**

<b>ALERGENO</b>	<b>RINITIS (222)</b>	<b>TOTAL (468)</b>	<b>p-valor</b>
Reacción a gramíneas	27,5%	23,2%	0,0036
Reacción a Olea	20,7%	17,8%	>0,05
Reacción a Alternaria	17,1%	14,8%	>0,05
Reacción a Salsola	13,5%	12,9%	>0,05
Reacción a gato	12,2%	10,3%	>0,05
Reacción a ciprés	11,7%	9,9%	>0,05
Reacción a ácaros	11,3%	9,9%	>0,05
Reacción a platanero	9,5%	7,5%	>0,05
Reacción a perro	7,2%	6,9%	>0,05
Reacción a Parietaria	5%	5,8%	>0,05

p=diferencia estadística entre niños con rinitis y los que no la presentan

**Tabla 53. Pruebas cutáneas positivas en pacientes que habían contestado afirmativamente a la pregunta ¿has tenido alguna vez fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica)?**

<b>ALERGENO</b>	<b>RINITIS (83)</b>	<b>TOTAL (468)</b>	<b>p-valor</b>
Reacción a gramíneas	39,8%	23,2%	0,0000001
Reacción a Olea	30,1%	17,8%	0,002
Reacción a Alternaria	20,5%	14,8%	>0,05
Reacción a Salsola	18,1%	12,9%	>0,05
Reacción a gato	16,9%	10,3%	0,029
Reacción a ciprés	22,9%	9,9%	0,0000001
Reacción a ácaros	10,8%	9,9%	>0,05
Reacción a platanero	18,1%	7,5%	0,0000001
Reacción a perro	12%	6,9%	0,039
Reacción a Parietaria	7,2%	5,8%	>0,05

p=diferencia estadística entre niños con rinitis y los que no la presentan

## **5.5. ECZEMA.**

### **5.5.1. Descripción de los resultados del cuestionario sobre eczema (Q3).**

Cuando preguntamos a los niños sobre lesiones cutáneas que hubieran presentado alguna vez en su vida (tablas 54 y 55), de nuevo se repite el patrón

de respuesta con el que nos hemos encontrado en el bloque de preguntas sobre asma y sobre rinitis. Cuando la pregunta incluye el término alguna vez, el número de respuestas positivas es siempre superior a cuando acotamos el tiempo a los últimos 12 meses, evitando en cierta medida un sesgo de recuerdo. Cuando hacemos referencia exclusivamente en lo acontecido al último año es más fácil identificar con exactitud la clínica.

Un total de 90 niños respondieron que habían tenido alguna vez un sarpullido pruriginoso. Al preguntarles si lo habían presentado el último año, 52 niños contestaron que sí.

**Tabla 54. ¿Has tenido alguna vez un sarpullido pruriginoso (que pica mucho) que se va y vuelve, y que haya durado por lo menos 6 meses?**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	378	80,8
	<b>Sí</b>	90	<b>19,2</b>
	Total	468	100,0

**Tabla 55. ¿Has tenido ese sarpullido pruriginoso en los últimos 12 meses?**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	416	88,9
	<b>Sí</b>	52	<b>11,1</b>
	Total	468	100,0

Con respecto a la localización de las lesiones, las rodillas constituían el primer lugar, seguidas de los codos. Son las localizaciones a las que los niños hacen referencia en mayor medida, presentándola un 8% de los niños en cada localización. Ambas localizaciones son muy sugestivas de ser compatibles con un cuadro clínico de dermatitis tópica. Los niños han presentado las lesiones cutáneas en nalgas en tercer lugar de frecuencia (tabla 56).

**Tabla 56. ¿Te ha afectado este sarpullido pruriginoso en alguna de de las siguientes zonas del cuerpo?**

Codo	37	<b>7,9</b>
Rodillas	41	<b>8,8</b>
Tobillos	9	<b>1,9</b>
Nalgas	19	<b>4,1</b>
Nuca	12	<b>2,6</b>
Oídos	4	<b>,9</b>
Ojos	4	<b>,9</b>
Total	468	100,0

Más de la mitad de los niños que habían presentado lesiones cutáneas pruriginosas refería que éstas habían desaparecido completamente en el último año. De hecho, eran más los niños que habían presentado alguna vez lesiones cutáneas pruriginosas que habían cedido el último año, 50 niños, que aquellos niños en los que las lesiones cutáneas persistían, que eran 35. Las cifras se corresponden con las respuestas iniciales en relación a los que habían contestado afirmativamente a las preguntas sobre lesiones cutáneas presentes alguna vez y lesiones cutáneas presentes los últimos 12 meses.

**Tabla 57. Este sarpullido, ¿ha desaparecido completamente en los últimos 12 meses?**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
No	35	7,5	41,2
<b>Sí</b>	50	10,7	<b>58,8</b>
Total	85	18,2	100,0
Perdidos	383	81,8	
Total	468	100,0	

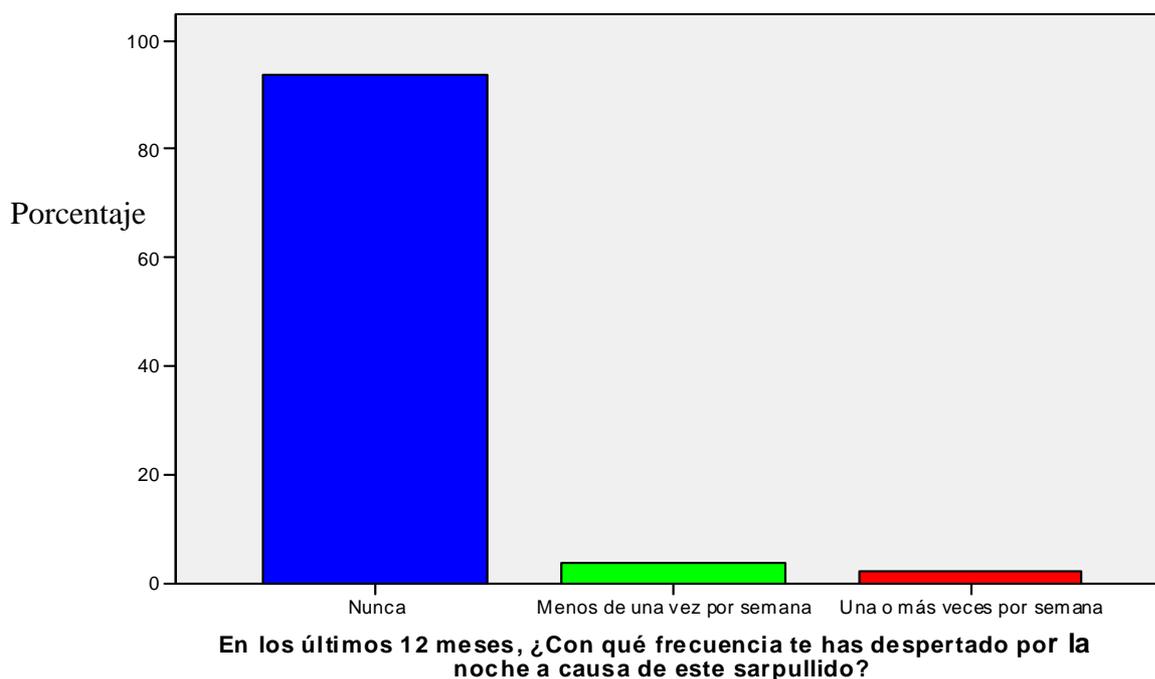
Solamente 10 niños referían lesiones cutáneas que afectaban de forma importante a su calidad de vida, llegando a despertarlos por la noche una o más veces por semana, y 18 también se despertaban por la clínica cutánea

pero con menor frecuencia, lo que nos indica la escasa frecuencia de severidad de las lesiones (ver tabla 58).

**Tabla 58. En los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia te has despertado por la noche a causa de este sarpullido?**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Nunca	440	94,0
	<b>Menos de una vez por semana</b>	18	<b>3,8</b>
	<b>Una o más veces por semana</b>	10	<b>2,1</b>
	Total	468	100,0

**Figura 18. En los últimos 12 meses, ¿Con qué frecuencia te has despertado por la noche a causa de este sarpullido?**



Cuando preguntamos directamente si les habían diagnosticado a los niños estudiados de eczema, la prevalencia del mismo aumentó, 133 niños

contestaron afirmativamente (28,7%). Es también frecuente en los niños la presencia de eczema de etiología distinta a la dermatitis atópica.

**Tabla 59. ¿Has tenido alguna vez eczema?**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	331	70,7	71,3
	<b>Sí</b>	133	28,4	<b>28,7</b>
	Total	464	99,1	100,0
Perdidos	Sistema	4	,9	
	Total	468	100,0	

### 5.5.2. Relación entre la presencia de asma y las respuestas al cuestionario sobre eczema (Q3).

Definimos como eczema una respuesta afirmativa a las preguntas “¿Has tenido ese sarpullido pruriginoso en los últimos 12 meses?” y/o “¿Has tenido alguna vez eczema?”.

Un 47% de los asmáticos presentaba o había presentado lesiones de eczema, mientras que solamente el 27% de los no asmáticos presentaban estas lesiones siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 60. Presencia de eczema en relación con el asma**

			ASMA		Total
			NO	SI	
ECZEMA	NO	Recuento	253	62	315
		% de eczema	80,3%	19,7%	100,0%
		% de asma	73,1%	53,0%	68,0%
	Sí	Recuento	93	55	148
		% de eczema	62,8%	37,2%	100,0%
		% de asma	26,9%	<b>47,0%</b>	32,0%
Total	Recuento	346	117	463	
	% de eczema	74,7%	25,3%	100,0%	
	% de asma	100,0%	100,0%	100,0%	

P<0,0001

### 5.5.3. Relación entre la presencia de rinitis y las respuestas al cuestionario sobre eczema (Q3).

Un 47% de los niños que los últimos 12 meses referían clínica de rinitis presentaba o había presentado lesiones de eczema, mientras que solamente un 22% de los niños que no tenían rinitis presentaba o había presentado lesiones de eczema. Esta diferencia era estadísticamente significativa.

**Tabla 60. Presencia de eczema y relación con rinitis (definida por afirmación a la pregunta: ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?)**

		¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración o nariz bloqueada?		Total	
		No	Sí	No	
ECZEMA	NO	Recuento	217	99	316
		% de eczema	68,7%	31,3%	100,0%
		% de ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?	78,1%	53,2%	68,1%
	SI	Recuento	61	87	148
		% de eczema	41,2%	58,8%	100,0%
		% de ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?	21,9%	46,8%	31,9%
Total		Recuento	278	186	464
		% de eczema	59,9%	40,1%	100,0%
		% de ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?	100,0%	100,0%	100,0%

p<0,0001

## 5.6. REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Una vez analizados los distintos factores que podrían influir en la prevalencia de la enfermedad asmática, encontramos que alguno de ellos lo hacían de forma significativa. Posteriormente se hizo una regresión logística incluyendo a todos aquellos ítems que habían presentado resultados significativos estadísticamente ( $p < 0,05$ ) al relacionarse con las preguntas SIB2 y SIB6. Los factores que demostraron ser predictores del asma en los niños de 10-12 años de Zaragoza fueron los antecedentes de ingresos hospitalarios por síntomas de vías respiratorias bajas (Odds Ratio 6,729), la presencia de rinitis (Odds Ratio 3,771), el tener alguna prueba cutánea de alergia positiva (Odds Ratio 2,085) y los antecedentes familiares de asma (Odds Ratio 1,780).

**Tabla 61. Variables en la ecuación**

	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Paso 4 <sup>d</sup> amb1(1)	,032	1,780	1,051	3,015
amb6(1)	,000	6,729	3,081	14,696
prick_positivo(1)	,002	2,085	1,302	3,339
rin26(1)	,000	3,771	2,302	6,176
Constante	,000	,081		

- a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: rin26.
- b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: amb6.
- c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: prick\_positivo.
- d. Variable(s) introducida(s) en el paso 4: amb1.

Se hizo asimismo una regresión logística incluyendo de nuevo todos aquellos ítems que habían presentado resultados significativos estadísticamente ( $p < 0,05$ ) al relacionarse con las preguntas SIB2 y SIB6, pero en vez del ítem prick positivo se incluyeron los distintos alérgenos cuya prueba cutánea positiva había presentado resultados significativos estadísticamente ( $p < 0,05$ ) al relacionarse con las preguntas SIB2 y SIB6. Los factores que demostraron ser predictores del asma en los niños de 10-12 años de Zaragoza fueron los

antecedentes de ingresos hospitalarios por síntomas de vías respiratorias bajas (Odds Ratio 6,381), la presencia de rinitis (Odds Ratio 3,891), el tener una prueba cutánea positiva para hongo *Alternaria* (Odds Ratio 2,000), los antecedentes familiares de asma (Odds Ratio 1,798) y el tener una prueba cutánea positiva para pólen de gramíneas (Odds Ratio 1,756).

**Tabla 62. Variables en la ecuación**

	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Paso 5 <sup>e</sup> amb1(1)	,029	1,798	1,062	3,046
amb6(1)	,000	6,381	2,901	14,036
rin26(1)	,000	3,891	2,374	6,378
ind_alter_neg_pos(1)	,031	2,000	1,067	3,750
ind_gram_neg_pos(1)	,041	1,756	1,024	3,012
Constante	,000	,085		

- a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: rin26.
- b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: amb6.
- c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: ind\_alter\_neg\_pos.
- d. Variable(s) introducida(s) en el paso 4: amb1.
- e. Variable(s) introducida(s) en el paso 5: ind\_gram\_neg\_pos.

## **6. DISCUSIÓN**

## **6.1. CONSIDERACIONES PRELIMINARES.**

Progresivamente estamos asistiendo a una proliferación de estudios epidemiológicos de diversas enfermedades especialmente prevalentes. En el caso del asma y la alergia podemos considerar que estamos ante una auténtica “epidemia” en algunos países que se caracterizan por ser, precisamente, los más desarrollados. En España en la década de los 90 se realizaron estudios epidemiológicos sobre enfermedades alérgicas en la infancia, precisamente debido a la preocupación socio-sanitaria por estas enfermedades<sup>134</sup>. Entre las diversas ciudades donde se realizaron estos estudios no se encuentra Zaragoza y este fue uno de los motivos que nos impulsaron a la confección del presente estudio. De esta manera intentamos establecer una continuidad en la investigación de enfermedades tan prevalentes como son el asma, la rinitis y el eczema. Además, igual que pasa con muchas otras enfermedades, el conocimiento de las enfermedades a las que nos hemos referido permitirá desarrollar estrategias para su prevención y mejor conocimiento de las circunstancias en que se producen en nuestra ciudad. Al final, este conocimiento debería permitir mejorar la Salud Pública de nuestra población, lo que constituye nuestro objetivo último. En nuestro trabajo coincide la circunstancia excepcional de la presencia de un estudio anterior en nuestra ciudad que, aunque de características distintas en alguna de sus partes, nos permitirá establecer la posibilidad de comprobar la presencia de tendencias a cambio de prevalencia.

## **6.2. PARTICIPACIÓN.**

La participación en nuestro estudio ha sido del 55%. En el estudio ISAAC la participación fue en la fase I de más del 80% mientras en la fase II, con la introducción de pruebas cutáneas de alergia, la participación descendió de forma considerable<sup>136</sup>.

En una tesis reciente desarrollada en la ciudad de Logroño<sup>144</sup> la participación fue del 71,2% y en el conjunto de ISAAC España fue del 72,3%. Aunque la participación en nuestro estudio es inferior a las citadas anteriormente debemos tener en cuenta que se trataba de una metodología mucho más exigente. En los estudios anteriormente citados solamente se rellenaba un cuestionario escrito mientras que nuestro protocolo implicaba la realización de una serie de pruebas que podrían resultar molestas y desde luego consumir mucho tiempo de los investigadores y de los niños. En cualquier caso consideramos importante resaltar que todos los niños que aceptaron participar lo hicieron íntegramente en todas las exploraciones del protocolo, pese a que se les ofreció una participación “a la carta” por la que podrían realizar solamente aquellas partes del protocolo que quisieran. No tenemos referencias de estudios similares prospectivos en la literatura que involucren la realización de semejante cantidad de exploraciones en una población tan amplia.

De todas formas nos preocupó conocer los motivos por los que no participaron un 45% de los niños seleccionados por el estudio. Pese a que esto suponía un esfuerzo adicional en volver a contactar con los directores de los centros escolares, decidimos entregar y recoger posteriormente unas circulares (ver anexo 6) en todos los centros incluidos en el estudio, para conocer las causas de la ausencia de participación. Una de las posibles explicaciones es que los participantes padezcan una enfermedad alérgica ya diagnosticada y por tanto consideren innecesaria su participación; esta situación se dio en el 12,75% de los casos. En último lugar queremos resaltar que el motivo más frecuente de negarse a participar no obedece a criterios médicos y se debe en muchas ocasiones a cansancio por repetición de estudios en los colegios o simplemente a falta de interés a colaborar en cualquier tipo de iniciativa. Pensamos que sería interesante realizar estudios sociológicos que intenten descifrar las causas de la citada ausencia de interés por participar en estudios o iniciativas comunitarias. Queremos destacar que pese al esfuerzo realizado para la captación de participantes muchas veces no obtenemos la respuesta

deseada y que estudios mucho más sencillos y que exploran menos características de la población reciben una respuesta mejor.

### **6.3. ASMA.**

El 15,8% de los niños refirió sibilancias en los 12 últimos meses. En el estudio ISAAC encontramos prevalencias de sibilancias en España del 6,2% en la fase I que se elevaba al 9,5% en la fase III cuando nos referimos a niños de 6-7 años. Cuando se estudiaron los niños de 13-14 años en España las prevalencias fueron del 9,3% y 9,6% en las fases I y III respectivamente<sup>137</sup>. Debemos tener en cuenta que la variabilidad de esta sintomatología dentro de España era muy amplia en dependencia de la localización de las ciudades estudiadas, siendo siempre más alta en las zonas costeras. Cuando estudiamos a los niños diagnosticados de asma interpretando que ha sido un médico el que ha realizado el diagnóstico, el porcentaje es similar: 16,7%. Las cifras que hemos obtenido son superiores a lo que cabría esperar inicialmente según otros estudios. No hemos incluido a los niños que habían contestado afirmativamente a la pregunta sobre si “alguna vez” habían tenido sibilancias o pitos en el pecho en el pasado, porque consideramos que era una pregunta más ambigua para estimar la prevalencia de asma. El término “alguna vez”, incluido en la primera pregunta de todos los tres primeros bloques del cuestionario (sibilancias Q1, rinitis Q2 y eczema Q3) es muy inespecífico; siempre es mayor el porcentaje de niños que alguna vez han presentado algún síntoma que los que lo han presentado en los últimos 12 meses. La mayoría de los niños que refieren haber presentado sibilancias, rinitis o eczema lo han presentado con leve intensidad y la decisión de estudiar a los niños que habían presentado los síntomas el último año nos pareció más representativa de la situación real.

Las limitaciones que tienen todos los cuestionarios, incluido el del estudio ISAAC que hemos empleado nosotros aunque este validado a nivel

mundial, son obvias. Es el instrumento más útil para obtener información y datos clínicos sobre una muestra poblacional amplia pero hay que tener presentes las limitaciones que ello conlleva. El cuestionario del estudio ISAAC nos permite, como se ha descrito en la introducción, realizar comparaciones entre distintos centros y distintas zonas geográficas al utilizar la misma metodología<sup>120,121</sup>. Probablemente la elevada prevalencia de niños en nuestro estudio con clínica compatible con asma es debida en parte a que con las respuestas obtenidas con el cuestionario estamos incluyendo dentro del grupo de asmáticos a niños que no lo son. Nuestro objetivo era realizar un estudio epidemiológico y no un diagnóstico clínico; por ello nos pareció mas importante que todos los asmáticos estuvieran incluidos en el “grupo de asmáticos” aunque probablemente también lo estén niños que no tienen asma.

En cuanto a la distribución por sexo, en nuestro estudio no hay diferencias entre los grupos de asmáticos y no asmáticos. Está descrito en la literatura que en la infancia es mayor el número de niños asmáticos que de niñas, aunque posteriormente esta tendencia da un giro, aumentando la prevalencia del asma en mujer en edades superiores de la vida.<sup>6</sup>

El número de asmáticos sí que era superior en el grupo de niños que asistían a centros escolares concertados frente a los niños escolarizados en centros públicos. Superior era el porcentaje de niños con asma en centros privados, pero al poder incluir solamente uno no nos permite extraer conclusiones. El número de niños que asistían a colegios concertados era superior al de niños que lo hacían a colegios públicos. Se ha explicado previamente que los centros escolares concertados incluidos tenían mayor número de aulas en sexto de primaria, siendo ese el motivo de su mayor representación en la muestra.

Actualmente se debate sobre la influencia de las condiciones ambientales en el comienzo de la vida sobre el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas y asma. Se ha postulado que los niños sometidos a condiciones poco higiénicas en los primeros años de la vida se encuentran más “protegidos” frente a este tipo de enfermedades. Se han realizado estudios en

niños que viven en granjas o que toman leche sin higienizar<sup>9</sup>. La llamada teoría de la higiene postula que la exposición precoz a diversos agentes como podrían ser las endotoxinas liberadas de la pared bacteriana son capaces de modificar el tipo de respuesta inmunológica que al nacer expresa un fenotipo Th2 desviándola a un fenotipo Th1. En teoría los niños que estudian en colegios públicos deben probablemente vivir en casas menos “higiénicas”, aunque no pasa de ser una suposición sobre todo en países como España con una mejor cobertura social que en otros modelos socioeconómicos. En cualquier caso es lógico suponer que los niños de los colegios públicos viven en unas condiciones higiénicas “peores” o al menos están menos “sobreprotegidos”. En nuestra muestra no influyen en la presencia o ausencia de asma las características de la vivienda, que son muy homogéneas en todo el grupo sin que hayamos objetivado importantes diferencias en la ciudad en cuanto a la presencia o ausencia de calefacción en los domicilios o humedad en las viviendas. Esto representa el buen nivel de vida en nuestra ciudad en el momento actual, que podría diferir de lo acontecido en años previos o en otros países con grandes diferencias entre unas clases sociales y otras. En conclusión nuestros datos apuntan a que los niños que acuden a los colegios públicos presentan menos prevalencia de asma y que esto no parece poder atribuirse a las características de sus viviendas. Sin embargo otros factores socioculturales podrían influir en estos resultados. Este hallazgo debería estimular un estudio más desarrollado sobre las condiciones de vida global de los niños que incluyese tipos de juegos, hábitos higiénicos familiares y adquiridos, aficiones, edad de salida del entorno familiar, “guarderías”...

Como cabría esperar, los antecedentes familiares de asma son muy relevantes en los pacientes asmáticos, de ahí la importancia de recogerlos siempre en la anamnesis, como se viene haciendo en la práctica clínica habitual<sup>10</sup>. Así lo reflejan nuestros resultados, en los que se aprecia una asociación significativa entre clínica de asma y antecedentes familiares de asma. No hubo diferencias dependiendo del sexo de los padres ni con los hermanos. Por tanto de nuestros datos podemos concluir que la presencia de

familiares cercanos con asma es un factor de riesgo para esta enfermedad y nos debe obligar a detectar su posible presencia. Es especialmente importante estar pendientes de las posibles manifestaciones de síntomas de vías respiratorias bajas en este grupo de niños para realizar un diagnóstico precoz y un correcto tratamiento del asma desde su inicio mejorando así su evolución.

El tabaquismo constituye una epidemia actualmente. Sabemos que es la principal causa de enfermedad prevenible en el mundo desarrollado. Desde hace muchos años conocemos que tanto el tabaquismo activo como pasivo son capaces de exacerbar el asma y otras enfermedades respiratorias, pero en los últimos años algunos investigadores apuntan a que el humo de tabaco no solo es capaz de exacerbar el asma sino que incluso puede inducirlo<sup>145</sup>. En nuestro estudio hemos encontrado que el tabaquismo pasivo materno, pero no el paterno, se asocia significativamente a la prevalencia de clínica asmática. El hecho de que ocurra de forma significativamente mayor la prevalencia de asma cuando es la madre la que fuma tiene una fácil explicación; la madre permanece muchas más horas junto al niño. El tabaquismo en las mujeres ha aumentado de forma notable los últimos años. Es un factor de riesgo muy relevante porque es completamente evitable, por ello nos parece muy importante continuar fomentando las campañas de ayuda para abandonar el tabaquismo. Las citadas campañas deberían incluir datos como los expuestos en nuestro trabajo. Es muy difícil medir la influencia del tabaquismo pasivo, de hecho todos los estudios sobre él plantean el problema de su medición. En nuestra opinión los cuestionarios que incluyan tabaquismo pasivo deberían intentar objetivar más este término e incluir datos como número de horas que pasa la madre con el niño, si fuma ésta delante de él o datos sobre las características de los lugares donde se produce el tabaquismo pasivo (metros cuadrados, aireación...). Un problema añadido en muchos casos se produce en situaciones de abandono del tabaquismo de la madre y del padre y posible vuelta al hábito. En nuestra opinión sería importante saber el tiempo “real” que el niño ha estado sometido a tabaquismo pasivo.

La mayoría de estudios epidemiológicos intentan valorar la posible influencia de las mascotas en la prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas<sup>141</sup>. Sin embargo los últimos años han aparecido estudios que ponen en duda la influencia de las mascotas como simples inductoras de hipersensibilidad. Así, Martínez<sup>146</sup> destaca que la convivencia de los niños con algunos animales en las primeras etapas de la vida puede actuar como preventiva. En resumen nos encontramos en una situación en la que las mascotas pueden actuar de dos maneras: como preventivas o como inductoras o desencadenantes de asma y enfermedades alérgicas. Al parecer la posibilidad de que actúen en una u otra faceta podría depender del “timing” de la exposición de los niños. No hemos encontrado nosotros ninguna diferencia ante la presencia o ausencia de animales en el domicilio de los niños. Sí hemos objetivado mayor número de pruebas cutáneas positivas con epitelio de gato que con epitelio de perro, pese a que este último era el más frecuente en el domicilio de los niños, doblando en frecuencia al gato. Nos es difícil establecer comparaciones a este respecto porque la mayoría de estudios epidemiológicos que incluyen epitelio de animales incluyen al gato, pero no tienen en cuenta el perro. Probablemente el gato tiene mayor poder alergénico que el perro. Esta frecuencia de pruebas positivas con mayor frecuencia para gato que para perro se repite no solo en el grupo de asmáticos sino también en la muestra total y en el grupo de pacientes con rinitis. En conclusión continúa siendo controvertida la influencia de las mascotas en la prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas. Nuestra serie no aporta datos relevantes para resolver nuestra controversia. Lo más destacable en nuestros hallazgos ha sido la buena correlación de hipersensibilidad a epitelio de gato con clínica de rinitis y asma. Otra conclusión llamativa es la enorme presencia de mascotas en las casas.

En cuanto a los antecedentes de ingresos hospitalarios por síntomas del pecho nuestros resultados son muy llamativos. Existía una prevalencia mucho mayor de los citados antecedentes entre los niños asmáticos que en los sanos y lo mismo sucedía en el caso de la rinitis. Esta pregunta hace referencia a la severidad de la enfermedad respiratoria. Desde hace muchos años se piensa

que las infecciones respiratorias en los lactantes (bronquiolitis) son capaces de inducir asma o podrían ser una expresión precoz de esta enfermedad. Un grupo de trabajo de Zaragoza ha realizado dos estudios sobre este tema encontrando una mayor prevalencia de síntomas y enfermedad respiratoria en niños y posteriormente adultos que habían padecido bronquiolitis del lactante<sup>147</sup>. Aunque el cuestionario no investiga el diagnóstico que motivó el ingreso hospitalario, cabe suponer que en muchos casos se trataría de bronquiolitis o infecciones respiratorias lo suficientemente graves como para obligar al ingreso hospitalario en niños. En nuestra opinión podemos concluir que esta pregunta debería probablemente expandirse e introducir el diagnóstico que motivó el ingreso hospitalario. De todas formas se trata de otro tema todavía sin aclarar pese a que se han realizado múltiples estudios sobre la relación entre bronquiolitis y asma en el futuro.

La relación entre prematuridad y asma y enfermedades alérgicas también es controvertida actualmente<sup>148</sup>. Nuestros resultados no permiten sacar ninguna conclusión dado que los niños en su gran mayoría no conocen si son prematuros o no y por tanto se trata de un ítem que podría excluirse en encuestas autocumplimentadas. Sería distinto en el caso de que los padres ayudasen a rellenar el cuestionario.

La pregunta sobre el número de ataques hace referencia a la intensidad del asma. En nuestra serie prácticamente todos los niños que presentaban clínica asmática lo hacían de forma leve. Solamente tres niños habían presentado más de doce ataques en un año; asimismo solamente un 2% se despertaba una o más noches por semana y también eran muy pocos los niños que referían ataques capaces de impedirle una conversación seguida. Estos resultados son lógicos teniendo en cuenta que tanto en niños y como adultos la forma de presentación más frecuente es la leve, siendo el asma intenso la punta del iceberg<sup>60</sup>.

Las preguntas sobre clínica después del ejercicio y tos nocturna (SIB 7 y 8) hacen referencia a formas de “asma subclínico”. En ambos casos presentan prevalencias elevadas, iguales o superiores a sibilancias en el último

año y/o acumuladas. Podemos concluir que estos datos se corresponden bastante bien con los hallados cuando nos interesamos por las sibilancias.

Queremos destacar que más de la mitad de los niños asmáticos presentaba pruebas cutáneas de alergia positivas. Un 45% de los niños incluidos en el grupo de asma por sus repuestas al cuestionario tenía pruebas cutáneas negativas. Nosotros estamos estudiando una población sana, lo cual podría justificar el menor número de niños asmáticos con pruebas cutáneas positivas que hemos obtenido frente a otras series que han estudiado exclusivamente niños con un diagnóstico clínico de asma (con un estudio funcional respiratorio obstructivo, con una prueba broncodilatadora positiva o una provocación bronquial positiva con metacolina), que han obtenido cifras más altas. Probablemente la elevada prevalencia de niños en nuestro estudio con clínica compatible con asma es debida en parte a que con el cuestionario podrían incluirse dentro del grupo de asmáticos a niños que no lo son, como hemos comentado previamente. Esto también justificaría que el número de pruebas cutáneas positivas en los niños asmáticos fuera algo inferior al esperado. Pese a ello las pruebas cutáneas a un solo alérgeno, a dos alérgenos o a más de dos alérgenos son significativamente más importantes en los asmáticos frente a los que no lo son. En el caso de dos o más pruebas cutáneas positivas es prácticamente el doble su presencia en los asmáticos respecto a los no asmáticos.

Las pruebas cutáneas en la población total estudiada, así como en los asmáticos y en los pacientes con rinitis, son positivas con mayor frecuencia para polen de gramíneas. En segundo lugar está presente la sensibilización al polen de olivo, cuyos picos de polinización coinciden en su mayor parte con la polinización de las gramíneas, durante los meses de primavera. Ello se correlaciona con la clara estacionalidad en la exacerbación de patología alérgica respiratoria de vías altas y bajas que se produce en nuestra comunidad. Esto mismo es lo que sucede en la población adulta en Aragón<sup>103,104</sup>. Ello es debido a las características geográficas y medioambientales de Zaragoza. Al encontrarnos en el Valle del Ebro sufrimos

un clima seco, con altas temperaturas durante los meses de verano y bajas temperaturas en los meses de invierno.

La sensibilización al hongo *Alternaria* es especialmente relevante en los niños asmáticos. En la población estudiada aparece en frecuencia como la tercera sensibilización a aeroalergenos, detrás de la del polen de gramíneas y olivo previamente comentadas. En los niños asmáticos está presente junto con la sensibilización a polen de olivo en más de una cuarta parte de los asmáticos, en la misma proporción (26%). La experiencia clínica indica que la sensibilización a *Alternaria*, en muchas ocasiones, está presente en el asma de mala evolución y mayor severidad, siendo mucho más relevante su presencia en niños que en adultos. Una hipótesis que podría explicar este hecho sería que probablemente al ser un alergeno perenne, muy ubicuo, al que se exponen los niños a lo largo de todo el año, éstos podrían crear con el paso del tiempo tolerancia frente a él. En la práctica clínica esos mismos niños en muchas ocasiones conforme crecen se sensibilizan a pólenes u otros alérgenos, pero su sensibilización a *Alternaria* desaparece cuando son estudiados en la consulta de Alergia de adultos.

La realización de las pruebas cutáneas, siendo una técnica relativamente sencilla, reproducible y prácticamente inocua aporta mucha información sobre posibles desencadenantes de la clínica de asma y de rinitis. Es pues deseable que a todos los niños con clínica de asma y/o rinitis se les realice un estudio alergológico para objetivar si hay algún desencadenante de la inflamación bronquial o nasal que presentan. Como primera medida terapéutica hay que realizar medidas de evitación alérgica modificando así la evolución clínica de forma favorable.

La espirometría forzada nos aporta información sobre la función pulmonar, es una prueba complementaria muy útil en el control de un paciente asmático, así como en su diagnóstico. Nos permite objetivar la obstrucción bronquial. La enorme variabilidad del asma motivada por características individuales, así como por los múltiples factores etiológicos que pueden desencadenar el proceso inflamatorio en las vías respiratorias bajas en un

momento determinado , hace que la información que nos proporciona varíe en dependencia del momento de su realización; por ejemplo, la mayoría de asmáticos en los periodos intercrisis presentan espirometrías normales y, de hecho, muchos grandes deportistas y campeones olímpicos tienen cifras espirométricas superiores a las de las personas normales. En nuestro estudio solamente hay 12 niños con una espirometría obstructiva (cociente FEV<sub>1</sub> /FVC menor de 0,75)<sup>60</sup>, sin estar incluidos muchos de ellos en el grupo de asmáticos diagnosticados por nuestro cuestionario. En la infancia el valor de la espirometría probablemente sea menor que en los adultos por no realizar en muchos casos la maniobra de forma correcta. La mayoría de los niños incluidos en nuestro estudio no habían realizado nunca una maniobra espirométrica. Pese a que se les enseñó la técnica antes de su inicio, además del hecho de que estuvieran presentes cuando sus compañeros las realizaban, lo cual les facilitaba mucho el aprendizaje, no nos ha resultado útil en nuestro estudio, como medida de screening. En conclusión, de nuestros resultados podemos afirmar que la espirometría no es un instrumento muy válido para la detección precoz del asma infantil; sin embargo sí que se trata de una prueba imprescindible en el correcto diagnóstico, clasificación y seguimiento de la enfermedad asmática.

En contraste con lo que sucedió con la espirometría, la determinación de óxido nítrico en aire espirado resultaba más sencilla de realizar correctamente y, aunque conlleve un mayor coste económico, pensamos que se trata de un instrumento útil para incluirlo en futuros estudios epidemiológicos.

#### **6.4. RINITIS.**

Un 39% de niños refería haber presentado clínica de rinitis durante los últimos 12 meses. La fase III del estudio ISAAC presentaba cifras de 31,2%<sup>132</sup>. El estudio ISAAC fase III se realizó fundamentalmente en el periodo 2003-2004. Cinco años después, y siguiendo la tendencia a aumentar la prevalencia de las

enfermedades alérgicas, en nuestro estudio en Zaragoza la cifra es algo superior. Una pregunta que explicamos en todos los centros previamente a cumplimentar el cuestionario fue “¿Has tenido alguna vez fiebre del heno (rinoconjuntivitis alérgica)?” Cuando analizamos esta pregunta las cifras que nosotros hemos obtenido (17,8%) son superiores a las obtenidas con el estudio previamente citado (6,3%). Cabe destacar que hemos estudiado los mismos centros escolares 8 años después. El estudio ISAAC en su fase III obtuvo un porcentaje del 11,6% con respecto a esta pregunta. La rinitis no solamente tiene una etiología alérgica. El estudio ISAAC, para hablar de rinoconjuntivitis alérgica, incluye la contestación afirmativa también a la pregunta sobre si esta clínica de rinitis se acompaña de clínica ocular (RIN 3)<sup>149</sup>. En nuestro estudio un 15,4 % refería presentar clínica de rinoconjuntivitis; en el estudio ISAAC fase III las cifras eran superiores a las de nuestra muestra: 16,7%. En conclusión nuestros resultados apuntan a un aumento de la rinoconjuntivitis alérgica y de la rinitis con respecto a estudios previos en nuestra área geográfica y con el mismo tipo de muestra.

La calidad de vida está muy afectada en los pacientes adultos diagnosticados de rinitis<sup>37</sup>. Los niños con rinitis no refieren prácticamente afectada su calidad de vida. Solamente 5 niños referían que los síntomas de rinitis interferían mucho en su vida diaria y a 18 niños les afectaba de forma moderada. La clínica de rinitis que presentan la mayoría de los niños era leve, como ocurría con el asma y también con el eczema.

Es muy probable que en el grupo de pacientes con rinitis hayamos incluido niños con procesos infecciosos de vías respiratorias altas. Los pólenes (gramíneas y olivo) que polinizan sobre todo los meses de primavera fueron los aeroalergenos a los que estaban sensibilizados los niños con más frecuencia. Pese a ello y a explicarles que diferenciaran la clínica de supuración o moquitos (rinitis) de la que presentan en un “proceso catarral”, la estacionalidad de la clínica era mayor durante los meses de otoño, época con elevada frecuencia de presentación de procesos virales de vías respiratorias altas. También se desarrolló el trabajo de campo durante esos meses, en la mayoría de los

centros, por ello es probable que dado que tampoco les afecta mucho a la calidad de vida el sesgo del recuerdo sea en parte responsable de este aumento de rinitis durante el otoño.

Las viviendas húmedas, a diferencia de lo que ocurría en los asmáticos, sí que suponían un factor de riesgo para la presencia de rinitis. Los antecedentes familiares de asma y los de ingresos hospitalarios por síntomas de vías respiratorias bajas también influían de forma significativa, como en los asmáticos, para el desarrollo de rinitis.

El tabaquismo, independientemente de quien sea el miembro de la familia que fuma, no tiene un papel relevante en el desarrollo de rinitis en nuestro estudio. En el caso del asma ocurre lo contrario, pero si analizamos los resultados obtenidos observaremos que las diferencias encontradas son muy similares para ambas enfermedades, y en el caso de la rinitis el valor de “p” era 0,005 y por tanto casi alcanza valores de significación estadística. Posiblemente una muestra ligeramente mayor habría conseguido obtener un resultado estadísticamente significativo. La comunidad científica actualmente se inclina por pensar que en muchos casos la rinitis y el asma son una enfermedad única y que un irritante como es el humo del tabaco debería influir negativamente de forma similar en ambas enfermedades, tanto en forma de presentación conjunta como separada.

La presencia o ausencia de animales en el domicilio de los niños o el haber sido un niño prematuro no estaba correlacionada con rinitis.

Las pruebas cutáneas en los pacientes que habían contestado afirmativamente a la pregunta sobre estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada los últimos doce meses solamente mostraron diferencias significativas entre los pacientes con rinitis y los que no la tienen en el caso de la sensibilización a polen de gramíneas. Cuando estudiamos a los niños que habían contestado afirmativamente a la pregunta “¿Has tenido alguna vez fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica)?” las pruebas cutáneas para polen de gramíneas, olivo, plátano y ciprés sí que eran significativamente más frecuentes en los pacientes con rinitis. Lo mismo ocurría con el epitelio de gato

y de perro. La sensibilización a polen de ciprés y plátano es más frecuente en los niños con rinitis que en los asmáticos.

Decidimos añadir al cuestionario una pregunta sobre posible hipersensibilidad a alimentos. Dicha cuestión, pese a no influir en la presencia de asma y/o rinitis, nos aportaba datos sobre posible patología alérgica con alimentos. El único propósito era obtener más información clínica de la muestra estudiada. El 20% de los niños refería presentar un síndrome de alergia oral tras la ingesta de algún alimento. El kiwi era el alimento con el que lo presentaban más frecuentemente, seguido del melocotón. Es un patrón de hipersensibilidad a alimentos similar al que presenta el adulto. La alergia a alimentos en la primera infancia se diferencia de la presentada en los adultos tanto en la prevalencia (mayor en niños que en adultos) como en el pronóstico (muchos niños acaban tolerando los alimentos a los que están sensibilizados), así como en el tipo de alimentos implicados (en la primera infancia: leche, huevo, pescado...).

Como cabría esperar más de la mitad de los niños asmáticos (64%) había presentado clínica de rinitis en el último año. Además, prácticamente la mitad de los niños que los últimos 12 meses referían clínica de rinitis presentaba o había presentado lesiones de eczema (47%). En ambos casos la diferencia era significativa con respecto a los que no tenían rinitis. La interrelación entre las distintas patologías alérgicas queda de nuevo en evidencia en nuestro estudio.

## **6.5. ECZEMA.**

La evolución natural de la dermatitis atópica es, en muchas ocasiones, a mejorar con el tiempo<sup>15</sup>. Los niños estudiados muchas veces habían presentado lesiones de dermatitis atópica en los años previos; sin embargo a los 10-12 años las citadas lesiones se han resuelto con frecuencia. Eran muchos más los niños que alguna vez habían tenido eczema (19,2%) que los

que referían tenerlo el último año (11,1%). En un 58,8% de los niños las lesiones de eczema habían desaparecido a lo largo del último año. En nuestra muestra el 19,2% de los niños alguna vez había tenido lesiones compatibles con eczema y el 11,1% mostraba persistencia de las lesiones cutáneas descritas los últimos 12 meses.

En nuestro estudio un 28,7% de los niños tenían el diagnóstico de eczema.

Las últimas recomendaciones aconsejan no equiparar la prevalencia de eczema obtenida con el cuestionario del estudio ISAAC con dermatitis atópica, que era el objetivo inicial, sino solamente con eczema que puede o no ser atópico<sup>150</sup>. Por ello aunque en nuestro estudio hablamos exclusivamente de prevalencia de eczema, la localización de las lesiones cutáneas se correlaciona muy bien con la localización típica de la dermatitis atópica. Las rodillas constituían el primer lugar, seguidas de los codos. Son las localizaciones a las que los niños hacen referencia en mayor medida, presentándola un 8% de los niños en cada localización. Ambas son muy sugestivas de ser compatibles con un cuadro clínico de dermatitis tópica.

Solamente 10 niños referían lesiones cutáneas que afectaban de forma importante a su calidad de vida, llegando a despertarlos por la noche una o más veces por semana, y 18 también se despertaban por la clínica cutánea pero con menor frecuencia, lo que nos indica la escasa frecuencia de severidad de las lesiones.

Un 47% de los asmáticos y de los pacientes con rinitis el último año presentaba o había presentado lesiones de eczema, mientras que solamente el 27% de los no asmáticos presentaban estas lesiones y el 22% de los que no tenían rinitis, siendo estas diferencias significativas.

Como hemos objetivado a lo largo de nuestro estudio, el eczema se asocia a la presencia de asma y de rinitis. Muchas veces la medicina cada vez más especializada tiende a separar artificialmente las enfermedades en dependencia del órgano al que afecten. No podemos olvidar que estamos tratando enfermedades cuyo origen es inmunológico y por lógica muchas veces

con una repercusión a nivel sistémico: vías respiratorias altas, bajas y piel de forma simultánea. Por ello nos parece más coherente enfocar al paciente de forma global interrogándole en la historia de forma generalizada. Debemos tener siempre presente que la predisposición genética a presentar enfermedades alérgicas puede manifestarse entre otras formas como asma, rinitis, dermatitis atópica o hipersensibilidad a alimentos. Esto nos recuerda la importancia de explorar, valorar y estudiar al paciente de forma global.

En los años 2001-2002 se realizó un estudio epidemiológico similar al nuestro, pendiente de presentación como tesis doctoral. En él se realizó el mismo cuestionario a niños de características con una distribución muestral similar en nuestra ciudad. En el futuro a partir de los resultados del citado estudio y de los obtenidos por nosotros vamos a realizar un estudio de la evolución de la prevalencia de las distintas enfermedades analizadas. A partir de los datos que obtengamos esperamos obtener conclusiones sobre las tendencias en la prevalencia del asma, la rinitis y el eczema. Así mismo, esperamos que la comparación de ambos estudios nos permita diseñar estrategias para el mejor conocimiento y prevención de las citadas enfermedades.

## **7. CONCLUSIONES**

1. En relación con las respuestas al cuestionario y en función del criterio considerado, entre el 15,8 y el 25,3% de los niños presentan clínica compatible con asma en Zaragoza.
2. En relación con las respuestas al cuestionario y en función del criterio considerado, entre el 15,4 y el 39,7% de los niños presentan clínica compatible con rinitis en Zaragoza.
3. En relación con las respuestas al cuestionario y en función del criterio considerado, entre el 11,1 y el 28,7% de los niños presentan clínica compatible con eczema en Zaragoza.
4. Un 20,6% de los niños presenta un síndrome de alergia oral tras la ingesta de algún alimento. El kiwi es el alimento que lo desencadena con mayor frecuencia, seguido de la ingesta de melocotón.
5. La escolarización en colegios privados o concertados y el tabaquismo materno se asocian con la probabilidad de padecer síntomas compatibles con asma.
6. Los antecedentes de ingresos hospitalarios por síntomas de vías respiratorias bajas, la presencia de rinitis, el tener una prueba cutánea positiva para hongo *Alternaria* o para polen de gramíneas y los antecedentes familiares de asma son factores de riesgo de asma.
7. La humedad, los antecedentes familiares de asma y los antecedentes de ingresos hospitalarios previos por síntomas de vías respiratorias bajas se asocian con la probabilidad de padecer síntomas compatibles con rinitis.

8. Las pruebas cutáneas de alergia son positivas con mayor frecuencia en los niños con asma. Se trata de una prueba muy útil y bien tolerada. El tener una prueba cutánea positiva es un factor de riesgo de desarrollar asma.
9. Los alérgenos más relevantes en nuestra muestra son polen de gramíneas en primer lugar, seguido de polen de olivo y de hongo *Alternaria*.
10. El asma se asocia también con la presencia de síntomas compatibles con eczema.
11. La prevalencia de clínica de asma reciente en Zaragoza es superior a la de ciudades del interior de España y similar respecto a las poblaciones de la franja atlántica (La Coruña, Asturias).
12. La prevalencia de asma diagnosticado en Zaragoza es inferior a la presentada en Bilbao, La Coruña y Asturias.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Manual de método epidemiológico: Concepto y usos de la epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Fernando Rodríguez Artalejo y Jose Ramón Banegas Banegas.
2. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, editores. Alergológica. "Alergológica 2005". Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Luzán 5, S.A. de Ediciones; 2006.
3. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, editores. Alergológica. "Alergológica 92". Factores epidemiológicos y clínicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid: Nilo Industria Gráfica;1995.
4. A. Armentia, N.Hernandez, J.Castrodeza,J.L. Vaquero,P.López Encinar, P.Rodrigo. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. En: Peláez A., y Dávila I.J. ed. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo I. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p. 67-79.
5. Jarvis E, Burney P, MA, MDFRC, FFPHM. Asthma epidemiology. En: Busse WW, Holgate ST, eds. Asthma and rhinitis: Epidemiology and cellular mechanism. Blackwell Publishing LTD; 2005. P 1-28.
6. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332(3): 133-38.
7. Strachan DP, Butlan B, Anderson HR, Butland BK. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British birth cohort. BMJ 1996; 312: 1191-99.
8. EATC Study Group. Determinants of total and specific IgE in infants with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 1997; 8: 177-84
9. Strachan D, MD, MSc,MRCP,FFPHM. Rhinitis epidemiology. En:Busse WW, Holgate ST, eds. Asthma and rinitis: Epidemiology and cellular mechanism. Blackwell Publishing LTD; 2005. P 29-43.
10. Mutius E. The environmental predictors of allergic disease.J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 9-19.

11. A. Pomés, M Villalba. Alergenos. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. En: Peláez A., y Dávila I.J. ed. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo I. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p. 3-26.
12. J. Bartra Tomás. Los hongos como alérgenos. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. En: Peláez A., y Dávila I.J. ed. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo I. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p. 449-56.
13. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal Allergens. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 161-79.
14. Perzanowski M, Sporik R, Squillace S et al. Association to sensitization to *Alternaria* allergens with asthma among school-age children. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 626-32.
15. F.J. Subiza Garrido-Lestache, J. Pola Pola, F. Feo Brito, A.J. Moral de Gregorio. Pólenes de interés en alergología en nuestro medio. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. En: Peláez A., y Dávila I.J. ed. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo I. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. P. 425-47.
16. G. Daniel Brooks and Robert K. Bush. Allergens and Other Factors Important in Atopic Disease. Patterson's Allergic Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2002. P 81-130.
17. Suphioglu C, Singh MB , Taylor P, Bellomo R, Holmes P, Puy R et al. Mechanisms of grass-pollen-induced asthma. Lancet 1992; 339: 569-72.
18. Grote M, Vrtala S, Niederberger V, Wiermann R, Valenta R, Reichelt R. Release of allergen-bearing cytoplasm from hydrated pollen: a mechanism common to a variety of grass (Poaceae) species revealed by electron microscopy. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 109-15.
19. Annesi-Maesano I, Oryszczyn P, Raheison et al. Increased prevalence of asthma and allied disease among active adolescent tobacco smokers alter controlling from passive smoking exposure. A cause for concern? Clin Exp Allergy 2004; 34: 1017-23.

20. Narran JP; Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, van Vunakis H, et al. Effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129-1135.
21. Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ and the ALSPAC study team. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. *Arch Dis Child* 2000; 83: 307-312.
22. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975; 14: 412-4.
23. J.C. García Robaina, V. Matheu Delgado, I. Sánchez Machín, J. Seoane Leston. Técnicas diagnósticas in vivo. *Epidemiología de las enfermedades alérgicas*. En: Peláez A., y Dávila I.J. ed. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Tomo I. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p. 115-44.
24. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48: S48-82.
25. Allergen skin testing. Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 636-7.
26. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (5 Pt1): 580-7.
27. Hagy GW, Settiple GA. Prognosis of positive allergy skin tests in an asymptomatic population. A three year follow-up of college students. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48: 200-11.
28. Horak F. Manifestation of allergic rhinitis in latent-sensitized patients. A prospective study. *Arch Otorhinolaryngol* 1985; 242: 239-45.
29. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) steering Committee. World-wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1232-55.

30. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison *Eur Respir J* 1989; 2: 940-945.
31. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-60.
32. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Eur Respir J* 1998; 12:315-335.
33. International Consensus report on the diagnosis and management of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22(Suppl): 1-7.
34. Warner J, Naspitz CK, Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
35. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:893-910.
36. Barnes PJ. Neuropeptides and Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:S28-S32.
37. C. Colás Sanz, M.B. de la Hoz Caballer, M. Rodríguez Rodríguez, A. Roger Reig. Calidad de vida en las enfermedades alérgicas. *Epidemiología de las enfermedades alérgicas*. En: Peláez A., y Dávila I.J. ed. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Tomo II. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p. 1709-34.
38. Diego A. La calidad de vida relacionada con la salud como indicador del efecto terapéutico farmacológico del asma. *Arch Bronconeumol* 2001; 37 (Suppl 3): 40-5.
39. Quanjer PH, Tammeling GI, Cotes JE, et al. Lung volumen and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 5-40.
40. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma: state of art. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-457.
41. Fraenkel DJ, Bardin PD, Sanderson G, et al. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:879-886.

42. Robinson DS, Bentley AM, Hartnell A, Kay AB, Dirham SR. Activated memory T-helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: relation to asthma symptoms, lung function and bronchial responsiveness. *Thorax* 1993; 48: 26-32.
43. Clark TJH, Hetzel MR. Diurnal variation of asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71:87-92.
44. Groupe cooperatif Paarc. Pollution atmosphérique et affection respiratoires chroniques ou à répétition. I. Methodes et sujets. *Bull Europ Physiopath Resp* 1982; 18: 87-99.
45. Bentley AM, Menz G, Storz C, et al. Identification of T-lymphocytes, macrophages and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma: relationship to symptoms and bronchial responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:500-506.
46. Bentley AM, Maestrelli P, Fabbi LM, et al. Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma.
47. Frew AJ, Chan H, Lam S, Chan-Yeung M. Bronchial inflammation in occupational asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 340-344.
48. Chan-Yeung, Lam S, Kennedy SM, Frew AJ. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulp mills. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1676-1680.
49. Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S. Eosinophil cationic protein in peripheral blood of paediatric patients with allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 275-281.
50. Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T-Lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1988; i: 1129-1132.
51. Holgate ST, Wilson JR, Howarth PH. New insights into airways inflammation by endobronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: S2-S6.
52. Fukuda T, Dunnette SL, Reed CE, Ackerman SJ, Peters MS, Gleich CJ. Increased numbers of eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 981-985.

53. Frick WE, Sedgwick JB, Busse WW. The appearance of hypodense eosinophils in antigen-dependent late phase asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1401-1406.
54. Taylor G, Taylor I, Black P, et al. Urinary leukotriene E4 after allergen challenge and in acute asthma and allergic rhinitis. *Lancet* 1989; 3: 584-588.
55. Sampson A, Pizzichini E, Bisgaard H. Effects of cysteinyl leukotrienes and leukotriene receptor antagonists on markers of inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:S49-61.
56. Echazarreta AL, Dahlen B, García G, et al. Pulmonary gas exchange and sputum cellular responses to inhaled leukotriene D4 in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 202-206.
57. Bisgaard H. Pathophysiology of cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonist in asthma. *Allergy*. 2001; 56 (Suppl 66): 7-S11.
58. Peters-Golden M, Sampson A. Cysteinyl leukotriene interactions with other mediators and with other mediators and with glucocorticosteroids during airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: S37-48.
59. ATS Statement. Standardization of spirometry: 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
60. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2007. (Accessed February 9, 2009, at <http://www.ginasthma.org>).
61. Siafakas NM, Vermerie P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420.
62. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. FEV6 is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 917-919.

63. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave PE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1997; 7: 235-243.
64. Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave PE. Allergen-induced increase in nonallergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1977; 7: 503-513.
65. Halpem SA, Eggleston PA, Beasley P, et al. Exacerbations of asthma in adults during experimental rhinovirus infection. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 976-980.
66. Juniper E, Kline P, Vanzielghem M, y cols. Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in non-steroid-dependant asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 832-836.
67. Sterk P, Fabbri LM; Quanjer PH, et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 58-83.
68. Boraldi E, De Jongste JC, on behalf of the ERS/ATS task force. Measurement of exhaled nitric oxid in children. *Eur Respir J* 2002; 20; 223-237.
69. Roberts G, Hurley C, Bush A, et al. Longitudinal study of grass pollen exposure, symptoms, and exhaled nitric oxide in childhood seasonal allergic asthma. *Thorax*. 2004; 59: 752-756.
70. Narang I, Ers. R, Wilson NM, et al. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax*. 2002; 57: 586-589.
71. Woolcock AJ. What is bronchial hyperresponsiveness from the clinical standpoint? In: Page CP, Gardiner PJ, eds. *Airway hyperresponsiveness: is it really important for asthma?* Oxford: Black-well Scientific Publications; 1993: p-1-9.
72. Snashall PD, Pauwels R. Definitions and historical perspectives. En: *Bronchial hyperresponsiveness: normal and abnormal control, assessment and therapy*. Oxford: Blackwell Scientific Publication 1993:1-9.

73. Malo JL, Lockhart A. Hyperexcitabilité non-allergenique. *Med Sc* 1987; 3:522-529.
74. Orehek J, Gayraud P, Smith AP, Grimaud C, Charpin J. Airway response to carbachol in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 937-943.
75. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:71-75.
76. Margrave FE, Ryan G, Thomson NC, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacoline in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:347-355.
77. Pattemore PD, Asher MI, Harrison AC, et al. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:549-554.
78. Gayan MJ, Garmendia A, Callén M et al. Protocolización del test de broncoprovocación con carbacol en el niño. *Farmacia Clínica* 1994; 11: 420-426.
79. Reguilón MJ. Perspectivas actuales de la nebulización de fármacos B2-agonistas y glucocorticoides en el asma infantil. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco, 1995.
80. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 323-327.
81. Beaupré A, Orehek J. Factors influencing the bronchodilator effect of a deep inspiration in asthmatic patients with provoked bronchoconstriction. *Thorax* 1982; 37:124-128.
82. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Histamine and methacoline inhalations test: tidal breathing method. Laboratory procedure: a standardisation. Luna: AB Draco, 1991.
83. Pellicer Ciscar C, Sanchís Aldas J. Prueba de provocación farmacológica bronquial. En: *Hiperreactividad bronquial inespecífica*, ed. M Perpiña Barcelona: Ed Doyma SA. 1993:99-115.

84. Jones RS, Wharton MJ, Buston MH. The place of physical exercise and bronchodilator drugs in the assessment of asthmatic child. *Arch Dis Child* 1963; 38: 539-545.
85. Anderson SD, Silverman M, Godfrey S, Konig P. Exercise-induced asthma: a review. *Br J Dis Chest* 1975; 69: 1-39.
86. Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration* 1977; 34: 305-313.
87. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 660-665.
88. Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1043-1048.
89. McFadden ER. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 1: 880-882.
90. Gilbert IA, McFadden ER. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1992; 90:669-704.
91. Anderson SD, Daviskas E. The airway microvasculature and exercise-induced asthma. *Thorax* 1992; 47:748-752.
92. Freed AN. Models and mechanism of exercise-induced asthma. *Eur Resp J* 1995; 8: 1770-1785
93. Turner. Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73-86.
94. Clark TJH, Hetzel MR. Diurnal variation of asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 87-92.
95. A. Peláez, C Morales. Rinitis alérgica. Epidemiología de las enfermedades alérgicas. En: Peláez A., y Dávila I.J. ed. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Tomo I. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p. 493-516.
96. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *ARIA Workshop Report. J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-336.

97. La rinitis alérgica y su impacto sobre el asma (ARIA Workshop Report). En: *Alergología e Inmunología Clínica* 2003; 18, supl 1: 29-31.
98. Holgate ST. Airway inflammation and remodeling in asthma: current concepts. *Mol Biotechnol* 2002; 22: 179-89.
99. Howarth PH. Allergic and non allergic rinitis. En: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. *Middleton's Allergy principles and practice*. 6ªed. Philadelphia: Mosby Inc; 2003. P. 1391-410.
100. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49: S1-34.
101. Van-Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G, Durham S et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI Position paper. *Allergy* 2000; 55: 116-34.
102. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parametres on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 463-8.
103. J. Belmonte, JM Roure, C Colás, F Duce, RM García Rodríguez, M Laborda, J Portillo. *Aerobiología de Aragón*. ISBN 84-699. Barcelona: Monografía. Quasar Serveis d'Imatge SL; 2001.
104. Pola J, Zapata C y Sanz E. Polinosis en el area de Zaragoza. *Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin.* 1998; 13: 135-139.
105. Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. *Allergy* 1997; 52: S3-6.
106. Muñoz López F, Ríos Alcolea M. Estudio epidemiológico de la patología alérgica en la población general infantil en España. Repercusión socioeconómica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1994; 9:23-5.
107. Sibbald B, Strachan D. Epidemiology of rhinitis. En: Busse WW, Holgate ST, eds. *Asthma and rhinitis*. Oxford: Blackwell; 1994. P. 32-43.
108. A. G. Oehling Durán, M.J. Pascual Miravalles. Manejo terapéutico de la rinitis. *Epidemiología de las enfermedades alérgicas*. En: Peláez A., y Dávila

- I.J. ed. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo I. Madrid: Ediciones Ergon; 2007. p. 529-43.
109. Sampson HA . Update on food allergy. J. Allergy Clin Immunol 2004; 113: 805-19.
  110. Wood RA. The natural history of food allergy. Pediatrics 2003; 111: 1631-7.
  111. Dreborg S. Food allergy in pollen-sensitive patients. Ann Allergy 1988; 61 (6 Pt2): 41-6.
  112. Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. Allergy 1997; 52: 1031-5.
  113. Lapidus CS, Schwarz DF, Honing PJ. Atopic dermatitis in children: Who cares? Who pays? J Am Acad Dermatol 1993; 28: 699-703.
  114. Martínez-Cócera C, Mesa del Castillo M. Patogenia de la dermatitis atópica: hallazgos y controversia. SEAIC. Alergia cutánea; 2002 VIII. p 71-89.
  115. Mesa del Castillo M. La marcha alérgica: dermatitis atópica, rinitis y asma. Factores de riesgo. Jano 2002; 1455: 49-52.
  116. Marks R. The pathology and pathogenesis of the eczematous reaction. In eczemas R Mark. Marin Dinitz Ltd. London NIH 1. OAE 1992. P 21.
  117. R. Lleonart Bellfill, S. Echechipía, C. Martínez cócera, M. Mesa del Castillo. Dermatitis atópica. SEAIC ed. Tratado de alergología e inmunología clínica. Tomo II. Madrid:Ergon ediciones ;2007.p 1073-1100.
  118. Strange P, Skov L, Lisbys M. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. Arch Dermatol 1996; 132: 27-33.
  119. Hanifin JM, Rajka G. Diagnosis features of atopic dermatitis. Acta Dermato (Stockh) 1980; 92 (Suppl): 44-7.
  120. Informe de expertos. Proyecto ISAAC (Internacional Study of asthma and allergies in childhood): La necesidad de cooperación internacional. An Esp Pediatr 1994; 40: 3-4.

121. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.
122. Pearce N; Weiland S; Keil N; Langridge P; Anderson HR; Strachan D et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Resp J* 1998; 12: 315-335.
123. Sibbald B; Rink E. The labelling of rhinitis and hayfever by doctors. 1991 *Thorax* 46, 378-381.
124. Sibbald B; Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis; clinical presentation and medical history. 1991 *Thorax* 46; 895-891.
125. Burney PGJ, Chinn S, Britton JR, Tattersfield AE, Papacosta AO. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the Bronchial Symptoms Questionnaire (1984) of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Int J Epidemiol* 1987; 18: 165-173.
126. Shaw RA, Crane J, Pearce N, Burgess CD et al. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin Exper Allergy* 1992; 22: 561-568.
127. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison *Eur Respir J* 1989; 2: 940-945.
128. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 609-616.
129. McNicol, Williams HE, Allan J, McAndrew I. Spectrum of asthma in Children. Psychological and social components. *Br Med J* 1973; 4: 16-20.
130. Anderson HR, Bland JM, Patel S, Peckman C. The natural history of asthma in Childhood. *J Epidemiol Comm Health* 1986; 40:121-129.

131. Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalence of respiratory symptoms among 7 and 11 years old children and association with asthma. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1118-1125.
132. Arnedo-Pena A; García Marcos L; Blanco Quirós et al. Evolución temporal de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 13-14 años de 8 áreas españolas entre 1993-1994 y 2001-2002 según el Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la infancia. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(13): 490-495.
133. Arnedo-Pena A; García-Marcos L; García Ge et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62 (3): 229-236.
134. García –Marcos L, Blanco A, García G, Guillén F, González C, Carvajal I et al. Stabilisation of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59: 1301-7.
135. S.K. Weiland, B. Björkstén, B. Brunekreef, W.O.C. Cookson, E. von Mutius, D.O. Strachan and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24:406-412.
136. G. Weinmayr, S.K. Weiland, B. Björkstén, B. BruneKreef, G. Büchele, W.O.C. Cookson, L. García-Marcos et al. Atopic Sensitization and the International Variation of Asthma Symptom Prevalence in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176: 565-574
137. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, Allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases one and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26; 368 (9537): 733-43.

138. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell EA, Robertson C. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007 Sep;62(9):758-66. Epub 2007 May 15.
139. Ellwood P; Asher MI; Beasley R et al. Estudio Internacional de Asma y Alergi en la niñez (ISAAC). Fundamento y métodos de la fase III. *Int Journal of Tub and Lung Dis* ; 9 (1): 10-16; Ene (2005).
140. Mata Fernández C, Fernández Benítez M; Perez Miranda M; Guillen Grima F. Validation of the Spanish version of the phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(3): 201-210.
141. Waltraud Eder, MD Markus, J. Ege, M.D., M.P.H. and Erika von Mutius, MD. The Asthma Epidemic. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355:2226-35.
142. Arnedo A, Bellido JB, Pac MR, Artero A, Campos JB, Museros L, Puig-Barberá J, Tosca R, Tornador E. Incidence of asthma and risk factors in a cohort of schoolchildren aged from 6-7 years old to 14-15 years old in Castellón (Spain) following the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Med Clin (Barc)*. 2007 Jun 30; 129(5):165-70.
143. J. Sanchís Aldás, P. Casan Clará, J. Castillo Gómez, N. Gómez Mangado, L. Palenciano Ballesteros, J. Roca Torrent. *Espirometría forzada*. SEPAR. Revisada en 1998.
144. Acosta A. *Epidemiología del asma infantil en la ciudad de Logroño*. Tesis doctoral. Zaragoza: Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza; 2008.
145. M. Morales Suárez-Varela, L. García-Marcos, M.D. Kogan, A. Llopis González, A. Martínez Gimeno et al. Parents´smoking habit and prevalence of atopic eczema in 6-7 and 13-14 year-old schoolchildren in Spain. ISAAC Phase III. *Allergol et Immunopathol* 2008; 36(6):336-42.
146. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 509-15.

147. Gomez R, Colás C, Sebastian A, Arribas J. Respiratory repercussions in adults with a history of infantile bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Nov; 93(5):447-51.
148. Von Mutius E, Nicolai T, Martínez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993; 123: 223-229.
149. G. Weinmayr, F. Forastiere, S.K. Weiland, P. Rzehak, T. Abramidze, I. Annesi-Maesano, B. Björkstén, B. Brunekreef, G. Büchele, W.O.C. Cookson, E. von Mutius, R. Pistelli, D.P. Strachan and the ISAAC Phase Two Study Group. *Eur Respir J* 2008; 32:1250-1261.
150. Johansson SG., Bieber T., Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. October 2003. *J. Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-36.

## **9. ANEXOS**

## ANEXO 1



### INFORME DE VIABILIDAD DE PROYECTOS DE INVESTIGACION

El proyecto titulado: **Epidemiología del asma infantil en la ciudad de Zaragoza**, cuyo investigador principal es **Nieves Segura Arazuri**, ha sido presentado para su evaluación por parte de esta Comisión de Investigación que, una vez evaluado, considera que:

- La hipótesis y los objetivos son claros, concretos y con posibilidades de avance en el área de conocimiento en que se enmarca.
- La metodología es correcta, adecuada a los objetivos y bien planteada en sus distintos aspectos.
- La factibilidad es alta, dada la consistencia del grupo investigador, su trayectoria investigadora y su experiencia en esta línea.
- La relevancia científica y sanitaria prevista es importante.

Por todo ello, esta Comisión de Investigación considera que el proyecto es **viable**,

Zaragoza, a 19 de mayo de 2008

Alexandra Prados Torres  
Presidenta Comisión Investigación



Dña. María González Hinos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que este Comité en su reunión de 21 de mayo de 2008, correspondiente al Acta nº CP21/05/08, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título:** Epidemiología del asma infantil de la ciudad de Zaragoza

**Investigador:** Dra. Nieves Segura Arazuri

**Versión Inicial Protocolo:** septiembre 2007

**Versión Inicial Hoja Información al Paciente:** septiembre 2007

**2º.** Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se realiza de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

**3º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 22 de mayo de 2008

Fdo:



Dña. María González Hinos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



### COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

#### CERTIFICA

1º En la reunión celebrada el día 21 de mayo de 2008, correspondiente al Acta nº **CP21/05/08**, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Angela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Belío; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Esteban de Manuel Keenoy; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- Mariano Mateo Arrizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.
- Susana Torrente Gari; Jurista. Centro de Estudios Sociales. Licenciada en Derecho ajena a la profesión sanitaria.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 22 de mayo de 2008.



Firmado: María González Hinjos



## ANEXO 2

Epidemiología del asma infantil en la ciudad de Zaragoza (Estudio EAIZ)

### HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO

A continuación se detallan los aspectos del estudio que son de interés para usted:

Se le propone a su hijo/representado participar en un estudio, propuesto por el Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en el que se realizará un estudio epidemiológico de asma y atopia en niños de 11 y 12 años en la ciudad de Zaragoza.

Se les entregará una serie de preguntas sobre síntomas y realizarán una maniobra espirométrica y medición de óxido nítrico en aire espirado. Ambas maniobras consisten en soplar, según se les indique, en dos aparatos distintos (espirómetro y el medidor de óxido nítrico). Dichas pruebas no conllevan ningún efecto adverso.

Las pruebas alérgicas cutáneas sirven para comprobar si existe una reacción anómala frente a sustancias del ambiente llamados alérgenos, como pólenes, ácaros, etc. Se realizan depositando sobre la piel del antebrazo una gota de cada alérgeno que se prueba.

Con una lanceta (que tiene una punta de sólo 1 mm.) puncionamos una gota sobre la piel. Esto no resulta apenas doloroso. Es necesario probar un control positivo. Para ello utilizaremos la histamina, la cual nos permitirá verificar que la piel responde adecuadamente a los alérgenos que estamos probando. Esta sustancia produce un pequeño habón y ligero picor en todos los individuos en los que se aplica. Este picor es transitorio y desaparece espontáneamente en poco tiempo.

Las pruebas cutáneas se revisan a los 15-20 minutos para valorar la respuesta. En las que resulten positivas aparecerá enrojecimiento y picor con un pequeño habón que el personal sanitario medirá apropiadamente.

Estas pruebas no implican ningún riesgo para el niño, salvo las ligeras molestias locales ya comentadas. Por otro lado, nos ofrecen una información muy valiosa acerca de las sustancias ambientales a las que el niño es alérgico. Esto nos permite actuar en cada caso de la forma más apropiada.

La participación de su hijo/representado es voluntaria y anónima, y toda la información obtenida será tratada confidencialmente de conformidad con la Ley 15/1999 de protección de datos personales.

Sus datos permanecerán en formato papel hasta la finalización del Estudio siendo posteriormente destruidos. Sus datos se documentarán antes de su destrucción de manera anónima y se identificarán mediante un número, sus iniciales y la fecha de nacimiento en una base de datos informatizada, de modo que la información que se obtenga de los mismos no pueda asociarse a persona identificada o identificable.

Su médico personal será el único que conozca sus datos personales y adoptará las medidas oportunas para evitar su acceso a terceros no autorizados. Los Cuadernos de Recogida de Datos solo estarán disponibles a representantes autorizados o autoridades sanitarias apropiadas. En ningún caso estarán disponibles para terceras personas. Las personas autorizadas para su uso (médico personal, investigador principal) se comprometen a mantener la confidencialidad de sus datos personales.

Si precisa más información, por favor pregunte a su médico: *Dra. Segura Arazuri, Dr. Colás Sanz y Dr. Sebastián Ariño.*

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Teléfono 976 556400, extensión 4107.

***Estudio EAIZ***

### ANEXO 3

#### *Epidemiología del asma infantil en la ciudad de Zaragoza (Estudio EAIZ)*

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,

\_\_\_\_\_ ,  
con

número de D.N.I. \_\_\_\_\_, habiendo sido informado de las pruebas que se realizarán:

- 1) Cuestionario sobre sintomatología relacionada con el asma.
- 2) Espirometría forzada. Medición de óxido nítrico en aire espirado.
- 3) Pruebas cutáneas alérgicas (Prick test) .

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, he recibido suficiente información sobre el estudio, y contestadas las dudas que por mí se planteen:

Doy mi consentimiento para que mi hijo/representado \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ entre a formar parte de este estudio. Su participación es voluntaria y anónima, y toda la información obtenida será tratada confidencialmente de conformidad con la Ley 15/1999 de protección de datos personales. Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De igual modo declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas en aras a garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi hijo/representado pudiera recogerse durante el desarrollo del estudio, así como de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento.

Acepto que los datos personales de mi hijo/representado (nombre, edad, sexo) sean conocidos únicamente por los investigadores y personal autorizado por estos para la realización del estudio, y utilizados según el protocolo del Estudio. Solamente mi médico personal conocerá mis datos personales y adoptará las medidas oportunas para evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

Acepto y presto libremente mi conformidad para que mi hijo/representado participe en el estudio.

Firma del padre/tutor

Firma del investigador

Dra. Segura Arazuri

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*Estudio EAIZ*

## ANEXO 4

### **DATOS:**

NOMBRE Y APELLIDOS: .....  
TELÉFONO:..... EDAD: .....  
COLEGIO: .....

### **CUESTIONARIO N° 1**

#### **SIBILANCIAS (Q1)**

1. ¿Alguna vez en tu vida has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?.....  
Si contestas “NO” salta a la pregunta 6.
2. ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?.....  
Si contestas “NO” salta a la pregunta 6.
3. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos 12 meses?  
Rodea la respuesta: Ninguno / Entre 1 y 3 / Entre 4 y 12 / Más de 12
4. ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses? Rodea la respuesta:  
Nunca / Menos de 1 noche por semana / Una o más noches por semana
5. Durante los últimos 12 meses, los pitidos que has tenido en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas te hayas tenido que parar a respirar?.....
6. ¿Alguna vez has tenido asma?.....
7. En los últimos 12 meses, ¿has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio?.....
8. En los últimos 12 meses, ¿has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho?.....

#### **RINITIS (Q2)**

Todas las preguntas son acerca de problemas que ocurren cuando NO se tiene un resfriado o gripe:

1. ¿Has tenido alguna vez un problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?.....  
Si contestas “NO” salta a la pregunta 6.
2. ¿Has tenido en los últimos 12 meses, algún problema de estornudos, supuración (moquita) o nariz bloqueada?..... Si contestas “NO” salta a la pregunta 6.
3. ¿Han ido acompañados estos problemas de nariz, con prurito acuoso (picor y lagrimeo de los ojos)?.....
4. ¿En qué mes/meses, de los últimos 12, ocurrieron estos problemas nasales? Rodea la/s respuesta/s: Enero / Febrero / Marzo / Abril / Mayo / Junio / Julio / Agosto / Septiembre / Octubre / Noviembre / Diciembre
5. Durante los últimos 12 meses, ¿cuánto interfirieron estos problemas con tu vida diaria (en clase, juegos, deporte, dormir...)? Rodea la respuesta: No mucho / Algo / Moderadamente / Mucho
6. ¿Has tenido alguna vez fiebre del heno (rinitis/conjuntivitis alérgica)?.....

7. ¿Te pica la lengua, los labios o el paladar al comer algún alimento?.....  
 ¿Cuál/es?.....

### ECZEMA (Q3)

1. ¿Has tenido alguna vez un sarpullido pruriginoso ( que pica mucho), que se va y vuelve, y que haya durado por lo menos 6 meses?.....  
 Si contestas "NO" salta a la pregunta 6.
2. ¿Has tenido ese sarpullido pruriginoso en los últimos 12 meses?.....
3. ¿Te ha afectado este sarpullido pruriginoso en alguna de las siguientes zonas del cuerpo?:  
 .....  
 El pliegue del codo / por detrás de las rodillas / por delante de los tobillos /  
 por debajo de las nalgas / alrededor de la nuca / alrededor de oídos / alrededor de ojos  
 Rodea donde lo hayas tenido.
4. ¿Este sarpullido ha desaparecido completamente en los últimos 12 meses?.....
5. En los últimos 12 meses, ¿Con qué frecuencia te has despertado por la noche a causa de este sarpullido? Rodea la respuesta:  
 Nunca / Menos de una vez por semana / Una o más veces por semana
6. ¿Has tenido alguna vez eczema?

### CUESTIONARIO N° 2 (Q4)

Rodea la respuesta correcta y rellena los huecos si conoces los datos.

1. Historia familiar de asma: ¿Tienes antecedentes de asma en la familia más cercana?  
 a) No  
 b) Si, en mi familia tiene asma.....
2. Tabaquismo pasivo: ¿Fuma alguien de tu casa?  
 a) No  
 b) Sí, en mi casa fuma.....  
 c) Lo han dejado hace..... pero fumaba.....
3. Animales domésticos:  
 a) No  
 b) Sí, tengo contacto con.....
4. Sistema de calefacción: ¿En tu casa hay calefacción?  
 a) No  
 b) Sí, en mi casa hay (rodea la respuesta): radiadores / estufas /gas
5. Humedad: ¿En tu casa hay humedad, manchas en la pared de moho?  
 a) No  
 b) Si
6. ¿Has estado hospitalizado alguna vez por síntomas del pecho?  
 a) No  
 b) Sí, he estado ingresado..... veces.
7. N° de meses al nacer: ¿Te han dicho que fuiste un bebé prematuro?  
 a) No  
 Sí, nací con.....meses.

**ANEXO 5**

**DATOS DE REALIZACIÓN DE ESPIROMETRÍA FORZADA**

- NOMBRE Y APELLIDOS:.....
- EDAD: ..... - SEXO:.....
- TALLA: ..... cm
- PESO:.....Kg

	<b>MEDICIÓN</b>	<b>% TEÓRICO</b>
<b>F. V. C.</b>		
<b>F.E.V. <sub>1</sub></b>		
<b>F.E.V. <sub>1</sub> / F.V.C.</b>		
<b>M.M.E.F. 75/25</b>		

**MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO**

<b>FeNO</b>	..... <b>ppb</b>
-------------	------------------

ANEXO 6

NOMBRE Y APELLIDOS

Edad

Colegio

PRUEBAS CUTÁNEAS

Gramíneas: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Olea: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Parietaria: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Histamina: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Salsola \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

S. Fisiológico: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Plátano: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Ciprés: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

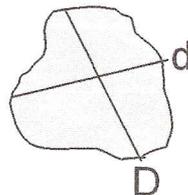
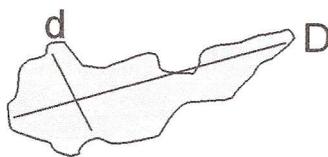
Alternaria: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

D. pteronyssinus: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Epitelio de gato: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Epitelio de perro: \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_

Modelos orientativos para determinar los diámetros de las pápulas:



## **EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA INFANTIL EN LA CIUDAD DE ZARAGOZA (ESTUDIO EAIZ)**

Durante el presente curso 2007-2008 entregamos en el Centro Escolar de su hijo/a una hoja informativa junto con un consentimiento informado para poder formar parte de forma voluntaria y anónima en el estudio que se está llevando a cabo titulado “Epidemiología del asma infantil en la ciudad de Zaragoza”.

Ustedes decidieron que su hijo/a no participara en nuestro estudio sobre asma y pruebas de alergia. Para poder emitir las conclusiones del mismo, dada la trascendencia que dicho estudio conlleva, necesitamos conocer de forma aproximada la posible causa de no participar en el mismo ya que pueden modificarse dichas conclusiones con su respuesta.

Le agradecemos considerablemente la colaboración en responder el siguiente cuestionario.

Por favor rogamos marquen con una cruz la respuesta que mas se aproxime al motivo por el cual decidió que su hijo **NO** participara en el estudio:

- A. Se me olvidó
- B. Mi hijo ya está diagnosticado de asma/alergia.
- C. Mi hijo no tiene ningún problema de salud por lo que consideré que no obtenía ningún beneficio.
- D. Fue el niño el que no quiso participar.
- E. No recibí el consentimiento que se repartió en la clase con la hoja informativa.
- F. Otra: .....

## ANEXO 8

### **Encuesta ISAAC**

#### **Cuestionario Q1.**

SIB1: ¿Alguna vez has tenido silbidos en el pecho en el pasado?

SIB2: ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?

SIB3: ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos has tenido en los últimos 12 meses?

SIB4: ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses?

SIB5: ¿Los silbidos o pitos en el pecho han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas hayas tenido que parar para respirar, en los últimos 12 meses?

SIB6: ¿Alguna vez has tenido asma?

SIB7: ¿Has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos 12 meses?

SIB8: ¿Has tenido tos seca por la noche sin estar resfriado o con infección de pecho, en los últimos 12 meses?

Se ha considerado asmático aquel niño que contestara sí a las preguntas SIB2 y/o SIB6.

#### **Cuestionario sobre rinitis (Q2).**

RIN1: ¿Has tenido alguna vez estornudos, supuración o nariz bloqueada, sin haber estado resfriado o con gripe?

RIN2: ¿Has tenido problemas de estornudos, supuración o nariz bloqueada, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos 12 meses?

RIN3: ¿Han ido acompañados estos problemas de nariz de prurito acuoso ocular en los últimos 12 meses?

RIN4: ¿En cual de los 12 meses pasados ocurrió este problema nasal?

RIN5: ¿Durante los últimos 12 meses cuanto interfirieron estos problemas con su vida diaria?

RIN6: ¿Has tenido alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno?

Se ha considerado caso definido de rinitis alérgica toda respuesta afirmativa en las preguntas RIN 2 y/o RIN6.

RIN7: ¿Te pica la lengua, los labios o el paladar al comer algún alimento?  
¿Cuál/es?

### **Cuestionario Q3.**

ECZ1: ¿Has tenido alguna vez un sarpullido pruriginoso (manchas rojas en la piel que pican) que aparece y desaparece durante al menos 6 meses?

ECZ2: ¿Has tenido este sarpullido en los últimos 12 meses?

ECZ3: ¿Este sarpullido ha afectado en algún momento a los siguientes lugares: el pliegue del codo, por detrás de las rodillas, por delante de los tobillos, debajo de las nalgas o alrededor de la nuca, oídos u ojos?

ECZ4: ¿Este sarpullido ha desaparecido completamente en estos últimos 12 meses?

ECZ5: ¿Con qué frecuencia en los últimos 12 meses te has despertado durante la noche a causa de este sarpullido?

ECZ6: ¿Has tenido alguna vez eczema?

### **Cuestionario sobre características de la población Q4.**

AMB1: antecedentes familiares de asma.

AMB2: tabaquismo pasivo.

AMB3: contacto con animales domésticos.

AMB4: Presencia o no de calefacción en el hogar.

AMB5: Presencia o no de humedad en el hogar.

AMB6: hospitalizaciones por síntomas del pecho.

AMB7: Haber sido o no un bebe prematuro.

### **Variables dependientes de la función pulmonar.**

FVC: FVC basal, codificada en porcentaje sobre el valor normal.

FEV<sub>1</sub>: FEV<sub>1</sub> basal, codificado en porcentaje sobre el valor normal.

Cociente FEV<sub>1</sub>/FVC.

### **Variable dependiente de la medición de óxido nítrico.**

FeNO ppb.

## ANEXO 9

### Animales domésticos (excluidos los más frecuentes: perro, gato, hámster y periquito)

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	365	78,0
agapornis (loro)	1	,2
ardilla	1	,2
caimán, pez	1	,2
canario	2	,4
canario, pez, tortug	1	,2
canario,peces	1	,2
cobaya	1	,2
Cobaya	1	,2
conejo	5	1,1
Conejo	6	1,3
conejo, tortuga	2	,4
cotorra	1	,2
lagarto	1	,2
loro	1	,2
loro, tortuga	1	,2
pájaros	4	,9
pájaros,peces	2	,4
pájaros,tortuga	1	,2
peces	8	1,7
peces,gallinas,patos	1	,2
perdices, conejos	1	,2
pez	8	1,7
Pez	10	2,1
pez, tortuga	1	,2
tortuga	18	3,8
Tortuga	19	4,1
tortuga, pájaro	1	,2
tortuga, pez	1	,2
tortuga,ardilla,pez	1	,2
tortuga,peces	1	,2
Total	468	100,0

**ANEXO 10**

**¿Te pica la lengua, los labios o el paladar al comer algún alimento? ¿Cuál o cuáles?**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	381	81,4	81,4	81,4
acelga	1	,2	,2	81,6
avellana	1	,2	,2	81,8
Bonito	1	,2	,2	82,1
cacahuete	3	,6	,6	82,7
calamar en su tinta	1	,2	,2	82,9
espinacas	1	,2	,2	83,1
kiwi	32	6,8	6,8	90,0
legumbre	1	,2	,2	90,2
lenguado	1	,2	,2	90,4
lentejas	1	,2	,2	90,6
limón	2	,4	,4	91,0
mandarina	1	,2	,2	91,2
Manzana	1	,2	,2	91,5
melocotón	10	2,1	2,1	93,6
melón	2	,4	,4	94,0
naranja	6	1,3	1,3	95,3
Nuez	1	,2	,2	95,5
patatas	1	,2	,2	95,7
pescado	2	,4	,4	96,2
Pimiento	1	,2	,2	96,4
piña	3	,6	,6	97,0
Piñon	1	,2	,2	97,2
pipa	2	,4	,4	97,6
plátano	6	1,3	1,3	98,9
Queso	1	,2	,2	99,1
salchichas	1	,2	,2	99,4
tomate	2	,4	,4	99,8
zumos	1	,2	,2	100,0
Total	468	100,0	100,0	