

ESTUDIO CASO-CONTROL DE FACTORES DE RIESGO Y GRAVEDAD DEL ASMA EN UNA POBLACIÓN ESCOLAR

Autores: Victoria Ramiro Novelles, Antonio Moreno-Galdó, Cristina Blasco Valero, Blanca Vilá Induráin, Inés de Mir Messa, Teresa Garriga-Baraut.

Centro de trabajo: Hospital Universitario Vall d'Hebron (Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035, Barcelona). Sección de Alergología Pediátrica, Neumología Pediátrica y Fibrosis quística. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

Correspondencia: Teresa Garriga-Baraut. Unidad de Alergología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona. E-mail: mtgarriga@vhebron.net.

RESUMEN

Introducción. El asma es la enfermedad crónica infantil más frecuente. En las últimas décadas se ha constatado un aumento de su prevalencia. El objetivo de nuestro estudio fue valorar la influencia de factores de riesgo conocidos del asma y su gravedad en un grupo de pacientes en edad escolar. **Métodos.** Estudio observacional prospectivo caso-control realizado en Consultas Externas de Alergología Pediátrica en pacientes asmáticos y controles sanos. Los datos fueron recogidos mediante cuestionarios y revisión de historias clínicas. Posteriormente se realizó un análisis estadístico por regresión uni y multivariante. **Resultados.** Se incluyeron 32 individuos sanos de edad media 10 años y predominio masculino [59,3% (n=19)] y 107 pacientes asmáticos de edad media 9 años y predominio masculino [62,6% (n=67)]. El 32% (n=34) de la muestra presentó asma persistente y un 9% (n=10) mal control de la enfermedad. La sensibilización a ácaros del polvo fue la más prevalente [86% (n=92)]. En el análisis estadístico entre los factores de riesgo estudiados de ambas poblaciones destacó que la única diferencia significativa fueron los antecedentes de sibilantes de repetición antes de los 3 años ($p<0.001$). Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre asma persistente y antecedentes de sibilantes virales recurrentes ($p<0,001$), bronquiolitis por virus respiratorio sincitial(VRS) ($p<0,05$) y sensibilización a hongos ($p<0,05$). **Conclusión.** El antecedente de sibilantes recurrentes los 3

primeros años de vida es el factor de riesgo más importante para el asma escolar. Este factor, la bronquiolitis por VRS y la sensibilización a hongos se relacionaron con el asma de mayor gravedad.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica de gran importancia en la edad pediátrica por su elevada prevalencia y morbilidad¹⁻³. En el asma infantil observamos diferentes fenotipos según la etiología, la edad y la evolución de la enfermedad^{1, 4-6}. Dentro de los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la enfermedad podemos encontrar factores genéticos, perinatales y ambientales⁷⁻¹².

Hasta el momento, uno de los factores de riesgo más conocido y con más evidencia de relación con el asma ha sido la atopia⁷⁻¹¹. Otro factor de riesgo muy estudiado actualmente son las infecciones y/o el contacto microbiológico. Se sabe que las infecciones víricas respiratorias son un factor desencadenante de exarcebaciones agudas asmáticas¹². También son un desencadenante conocido de los sibilantes persistentes, en principio transitorias, en el menor de 3 años¹³; aunque algunos estudios han encontrado asociaciones entre este antecedente y el desarrollo posterior de sibilantes persistentes y asma¹⁴⁻¹⁶.

Es conocido que la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) es causa común de sibilantes persistentes en lactantes y existen estudios que han demostrado su asociación con el asma en edades posteriores, incluso en la vida adulta¹⁷⁻¹⁸. De igual modo, la infección por rinovirus se ha relacionado con los sibilantes persistentes y el desarrollo de asma¹⁹. Por otro lado, actualmente existen estudios que han identificado los antecedentes de infecciones los primeros años de vida como factor protector del asma^{7,20-23}. Además, la exposición a antígenos bacterianos²⁰⁻²¹ ha mostrado ser una estrategia preventiva de la enfermedad tanto en zonas rurales como urbanas. Incluso se han identificado específicamente las infecciones virales respiratorias no acompañadas de sibilantes en el lactante como factor protector de atopia²²⁻²³.

Los avances médicos durante las últimas décadas han permitido mejorar la clasificación etiopatogénica^{1,4-6} y el manejo clínico^{1,24-25} del asma. Pero a pesar de esto, su incidencia ha seguido en aumento³, sobre todo en los

países industrializados y en vías de desarrollo²⁶, convirtiéndose en un desafío médico mundial. Es obvio que un incremento de prevalencia en poblaciones genéticamente estables ha de ser consecuencia de cambios medioambientales. Por todo ello es necesario conocer aquellos factores que puedan influir en la patogenia de la enfermedad y desarrollar estrategias preventivas. Es por este motivo que el objetivo de nuestro estudio fue valorar la influencia de factores de riesgo conocidos del asma y su gravedad en una población pediátrica del área mediterránea, mediante un estudio caso-control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población

Se trata de un estudio observacional prospectivo caso-control en el que han participado sujetos sanos y asmáticos atendidos en Consultas Externas de la Unidad de Alergología Pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron. El muestreo se realizó de forma sistemática y consecutiva. Se incluyeron los tres primeros pacientes asmáticos que acudían a visitas de control rutinario y, en el grupo control, los dos primeros pacientes sanos que acudían por patología no respiratoria, principalmente para estudios de alergia a medicamentos cuyo resultado final fue negativo (individuos sanos no atópicos). El estudio se llevó a cabo tras previa información y firma del consentimiento informado por parte de los padres y/o sus representantes legales y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Se realizó un cuestionario a los padres y/o representantes legales de los pacientes menores, así como a los adolescentes (≥ 12 años). Este cuestionario recogía datos demográficos, antropométricos y clínicos, valorando 12 ítems relacionados con el desarrollo de asma. Todos los datos fueron contrastados por el investigador principal mediante una revisión exhaustiva de la historia clínica de cada paciente. Se excluyeron aquellos pacientes en los que se objetivó discordancia entre el cuestionario y la historia clínica.

Criterios de inclusión del grupo de pacientes pediátricos asmáticos

Pacientes asmáticos de más de un año de evolución, con edades comprendidas entre 4 y 14 años y residentes en la misma área geográfica durante al menos los dos últimos años. El diagnóstico de asma se estableció

si el paciente presentaba clínica compatible con una prueba broncodilatadora positiva (aumento del FEV₁ ≥12% y ≥200 ml respecto al valor inicial) y/o prueba de esfuerzo con caída del FEV₁ >0=15% o prueba de metacolina con PC <8 mg/ml o PD <7,8 μmol²⁰. El diagnóstico de atopia se estableció si el paciente presentaba pruebas cutáneas y determinación de IgE específicas positivas frente a neuroalérgenos habituales.

Criterios de exclusión del grupo de pacientes pediátricos asmáticos

Pacientes afectados de otras enfermedades respiratorias crónicas (exceptuando la rinitis), patologías oncológicas, autoinmunes o enfermedades inflamatorias sistémicas.

Criterios de inclusión del grupo control

El grupo control estaba formado por individuos sanos con edades comprendidas entre los 4 y los 14 años que hubieran residido en la misma área geográfica durante al menos los últimos dos años.

Criterios de exclusión del grupo control

Pacientes afectados de patologías oncológicas, autoinmunes, enfermedades inflamatorias sistémicas, rinitis, asma o algún otro tipo de enfermedad respiratoria crónica.

Variabes del estudio

Las variables recogidas incluían antecedentes de prematuridad, broncodisplasia o enfermedad pulmonar neonatal, exposición a infecciones virales múltiples (por ir a la guardería y/o tener hermanos de edades próximas), antecedentes de infección por VRS y/o bronquiolitis y/o sibilancias, tabaquismo materno durante el embarazo o exposición al tabaco los primeros años de vida, antecedentes familiares de asma y/o antecedentes personales de otras enfermedades atópicas. Además, mediante la revisión detallada de la historia clínica de cada paciente, se recogieron las siguientes variables clínicas y evolutivas:

- Gravedad del asma del paciente según la clasificación del Consenso sobre tratamiento del Asma Infantil de las 5 Sociedades¹: asma episódica ocasional, asma episódica frecuente, asma persistente moderada y asma persistente grave.
- Control del asma del paciente pediátrico según los criterios referenciados por la *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA 4.3²⁴): asma bien controlada, parcialmente controlada y mal

controlada.

- Valores de eosinofilia.
- Sensibilización a alérgenos ambientales mediante pruebas cutáneas intraepidérmicas (“*skin-prick test*”) y determinación de inmunoglobulina E específica sérica (sistema ImmunoCAP® de Thermo-Scientific).
- Haber o estar recibiendo inmunoterapia específica (ITE).
- Valor del Índice predictivo de asma

Tamaño de la muestra y análisis estadístico:

El tamaño de la muestra se calculó teniendo en cuenta la variable principal del estudio: asma alérgica. Se calculó que el tamaño mínimo muestral necesario para evaluar las diferentes variables con una desviación estándar (DE) de 0.15, una $\alpha=0,05$ y una precisión del 5% era de 91 pacientes asmáticos y 31 controles sanos. El análisis estadístico de los datos se determinó mediante el programa estadístico SPSS versión 22. Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas y un análisis por regresión multivariante de las asociaciones entre dichas variables y la gravedad del asma y de las diferencias entre las mismas en asmáticos y controles. Se consideraron significativos valores de $p<0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 107 pacientes asmáticos de edad media 9 años y predominio masculino [62,6% (n=67)] y 32 controles sanos de edad media 10 años y predominio también masculino [59,3% (n=19)]. El rango de edad fue entre 4 y 14 años en ambos grupos (Tabla I).

En la Tabla II se definen los datos sobre gravedad y control del grupo de pacientes asmáticos. En este grupo destacar que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el género, la edad o la gravedad del asma; pero sí que se objetivó que las edades de entre cinco y seis años fueron las que mostraron un mayor porcentaje de asma persistente.

El 97,2% (n=104) de los pacientes asmáticos presentaban sensibilización a algún neumalérgeno y el 43,9% (n=47) de los pacientes como mínimo a dos neumalérgenos (Tabla II). La mitad de los pacientes asmáticos presentaban otra patología alérgica concomitante, objetivándose rinitis alérgica en el 55,1% (n=59) de los sujetos y dermatitis atópica en el 52,3%

(n=56) de los pacientes. El 66.4% (n=71) de los pacientes asmáticos habían presentado antecedentes de sibilantes persistentes los primeros 3 años de vida (Tabla I). De éstos, el 94,4% (n=67) tenían criterios API positivos.

La comparación de los factores de riesgo de desarrollo de asma con el grupo control mostró como única diferencia estadísticamente significativa el antecedente de sibilantes recurrentes los primeros 3 años de vida ($p<0,001$) (Tabla I).

Se objetivó (Tabla III) una asociación estadísticamente significativa entre el asma persistente moderada o grave y los antecedentes de sibilantes recurrentes los primeros 3 años de vida ($p<0,001$), antecedentes de bronquiolitis por VRS ($p<0,05$) y antecedentes de criterios API positivos ($p<0,001$). La sensibilización a esporas de hongos también se asoció a una forma más grave de asma ($p<0,05$). Por contra, no se objetivaron asociaciones estadísticamente significativas entre el asma persistente y los antecedentes familiares de asma en los padres ni el resto de ítems diagnósticos del índice API (eosinofilia, rinitis alérgica o dermatitis atópica), es decir, la presencia de estas comorbilidades tampoco se asoció a mayor gravedad de la enfermedad (Tabla III).

Se estudió la relación entre la sensibilización a neumoalérgenos y el control del asma (tabla 4). La sensibilización a ácaros del polvo y a epitelios se asoció a un mal control de la enfermedad (Tabla IV).

Tabla I

Comparación entre el grupo de pacientes con asma y el grupo de niños sanos en las variables demográficas y en los factores de riesgo de desarrollo de asma

Factores de riesgo	Asma (n=107)	Niños sanos (n=32)	Regresión logística univariante		
			p	OR	IC 95%
Edad media; años (DE)	9 (3)	10 (4)	0,226	0,903	0,765-1,065
Género; n (%)					
-Masculino	67 (62,6%)	19 (59,3%)	0,741	0,873	0,389-1,955
-Femenino	40 (37,3%)	13 (40,6%)			
Antec. famil. de asma o atopía; n (%)	37 (34,6%)	11 (34,3%)	0,983	1,009	0,439-2,317
Exposición al humo tabaco*; n (%)	35 (32,7%)	7 (21,8%)	0,624	1,266	0,493-3,249
Expos. infec. virales múltiples; n (%)	76 (71%)	18 (56,2%)	0,120	1,907	0,845-4,303
Sibilancias transitorias repetición; n (%)	71 (66,4%)	8 (25%)	<0,001	5,917	2,418-14,480
Antec. infección por VRS; n (%)	23 (21,5%)	4 (12,5%)	0,265	1,009	0,439-2317
Antecedentes prematuridad; n (%)	12 (11%)	3 (9,3%)	0,769	1,221	0,322-4,625

[*Durante el embarazo o en el hogar; DE: desviación estándar; VRS: virus respiratorio sincitial; OR: oportunidad relativa; IC: intervalo de confianza; Antec. famil.: antecedentes familiares; Expos. infec.: exposición infecciones]

Tabla II

Características de los niños asmáticos en cuanto a gravedad, control del asma y sensibilización a neumoalérgenos.

Gravedad y control del asma; n (%)	Sensibilización a <u>neumoa</u> lérge <u>nos</u> estudiados; n (%)	
Asma episódica ocasional	41 (38,3%)	Ácaros del polvo 92 (86%)
Asma episódica frecuente	32 (30%)	Epitelios de animales 31 (29%)
Asma persistente moderada	29 (27,1%)	Árboles 23 (21%)
Asma persistente grave	5 (4,7%)	Esporas de hongos 17 (16%)
Asma bien controlada	71 (66%)	Malezas 17 (16%)
Asma parcialmente controlada	26 (24%)	Gramíneas 12 (11%)
Asma mal controlada	10 (9%)	

Tabla III

Factores de riesgo para el desarrollo de asma persistente moderada o grave versus asma episódica ocasional frecuente

	Regresión logística univariante			Regresión logística univariante		
	OR	95% IC	p-valor	OR	95% IC	p-valor
Edad	0,968	0,819-1,146	0,709	np	np	np
Género	0,877	0,376-2,045	0,761	np	np	np
Prematuridad	0,688	0,174-2,722	0,594	np	np	np
Broncodisplasia	0,707	0,071-7,057	0,768	np	np	np
Exposición tabaco	1,943	0,793-4,759	0,146	np	np	np
Inf. resp. múlt.	1,889	0,720-4,954	0,196	np	np	np
Sibilancias virales	2,918	1,588-5,362	0,001	2,507	1,299-4,842	0,006
Criterio IPA+	10,620	2,980-37,848	0,000	np	np	np
Asma paternal	0,865	0,365-2,050	0,741	np	np	np
Dermatitis atópica	1,754	0,765-4,023	0,185	np	np	np
Rinitis alérgica	1,045	0,461-2,70	0,916	np	np	np
Eosinofilia	0,818	0,418-1,601	0,559	np	np	np
Bronquiolitis VRS	3,900	1,492-10,196	0,006	2,714	0,930-7,924	0,068
SPT + ácaros	1,331	0,391-4,528	0,648	np	np	np
SPT + hongos	3,929	1,344-11,487	0,012	4,250	1,302-13,782	0,017
SPT + gramíneas	1,083	0,302-3,880	0,902	np	np	np
SPT + árboles	1,517	0,581-3,959	0,394	np	np	np
SPT + malezas	1,633	0,563-4,742	0,367	np	np	np
SPT + epitelios	1,522	0,633-3,658	0,348	np	np	np

[OR: oportunidad relativa; IC: intervalo de confianza; IPA: índice predictor de asma; VRS: virus respiratorio sincitial; SPT: *skin-prick test*; np: no pertinente; Inf. resp. múlt.: infecciones respiratorias múltiples]

Tabla IV

Relación entre la presencia de sensibilización a alérgenos y el mal control del asma

	Regresión logística univariante			Regresión logística univariante		
	OR	95% IC	p-valor	OR	95% IC	p-valor
SPT + ácaros	5,212	1,270-21,397	0,022	4,689	1,084-20,278	0,039
SPT + hongos	0,563	0,067-4,754	0,597	nc	nc	nc
SPT + gramíneas	0,869	0,100-7,527	0,898	nc	nc	nc
SPT + árboles	1,650	0,391-6,958	0,495	nc	nc	nc
SPT + malezas	1,367	0,264-7,076	0,710	nc	nc	nc
SPT + epitelios	4,260	1,110-16,347	0,035	3,938	0,988-15,705	0,052

[SPT: *skin-prick test*; OR: oportunidad relativa; IC: intervalo de confianza; nc: no calculable]

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos encontrado que el antecedente de presentar sibilantes persistentes los tres primeros años de vida es el factor de riesgo más importante para la presencia de asma en la edad escolar. Este dato, así como el haber padecido una bronquiolitis por VRS, tener un índice API positivo y la sensibilización a esporas de hongos se relacionaron con una mayor gravedad del asma.

El objetivo de nuestro estudio fue establecer los posibles factores de riesgo implicados en el desarrollo del asma en el área mediterránea, paso previo y esencial para el desarrollo de estrategias preventivas. En los estudios previos se han descrito variables modificables en el entorno del individuo y otros no modificables. Dentro de estos factores medioambientales modificables, la exposición al humo del tabaco es un factor muy conocido. Se sabe que el hábito tabáquico materno durante el embarazo y la exposición temprana a éste conllevan un mayor riesgo de desarrollar sibilancias y de alterar la función pulmonar futura, así como una mayor necesidad de asistencia médica urgente para el control de las crisis²⁷⁻²⁸. En nuestro estudio no se halló significación estadística con este factor. Dado que no se utilizaron criterios objetivos para determinar la exposición al tabaco puede que este hecho esté infraestimado en nuestra muestra de pacientes.

Otro factor medioambiental que se ha visto que podría influir en el desarrollo del asma es la exposición a infecciones virales múltiples. El sistema inmunitario del recién nacido tiene un patrón predominante Th-2 y madura hacia un equilibrio Th-1/Th-2. El retraso en dicha maduración se ha identificado como causa del aumento de la sensibilización alérgica y del

desarrollo de asma. Este retraso se ha relacionado con el abandono precoz de la lactancia materna²⁹, la higiene excesiva y el escaso contacto microbiológico los primeros años de vida^{7,20,23}. En nuestro estudio objetivamos asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes de sibilantes de repetición los primeros 3 años de vida y/o de infección por VRS y el asma de mayor gravedad. Recientemente se ha publicado un estudio³⁰ donde han relacionado las bronquiolitis y los sibilantes recurrentes el primer año de vida con estilos de vida modificables, como tener hermanos en edad escolar e ir a la guardería, hechos que predisponen a un mayor contacto con agentes infecciosos múltiples, en contraste con otros estudios que habían identificado las infecciones de repetición no específicas en la primera infancia como factor protector del asma^{7,13}. En cuanto a este factor de riesgo, en nuestra población también se ha objetivado que los sibilantes de repetición confieren un mayor riesgo para desarrollar asma si se compara con la población de pacientes pediátricos sanos. Estos datos estarían en conjunción también con los publicados por otros autores¹⁴⁻¹⁹, así como con las recomendaciones de la guía *Global Initiative for Asthma* (GINA 2018²⁵), la cual sugiere que un niño con episodios de sibilantes frecuentes, de mayor duración e inducidos por el ejercicio, tienen una mayor probabilidad de tener asma.

Entre los factores de riesgo no modificables evaluados en nuestro estudio, encontramos los antecedentes familiares de asma y/o atopia, la prematuridad y la enfermedad pulmonar neonatal. De estos datos destacamos que, a diferencia de lo que han publicado otros autores^{7-11,24,25,30}, en nuestra población de estudio no hemos encontrado asociaciones entre estas tres variables y el asma grave, ni diferencias significativas entre ambas poblaciones de estudio. Si bien en el caso de la prematuridad y la broncodisplasia neonatal nuestros datos deben interpretarse con prudencia, debido al escaso número de pacientes que cumplían estas características en nuestra población, tanto de asmáticos (n=12 y n=4, respectivamente) como de controles sanos (n=3 y n=0).

Otro dato importante a considerar en nuestra muestra es el peor control de la población asmática de 5-7 años, hecho que podría estar relacionado con una mayor repercusión de las infecciones víricas a esta edad.

Entre las debilidades de nuestro estudio debemos considerar algunos sesgos y limitaciones. El elevado porcentaje de asma alérgico objetivado en

nuestra población (97,2%) es seguramente secundario a la procedencia exclusiva de nuestros pacientes de la Unidad de Alergología Pediátrica. No obstante, el hecho de que la mayoría de series coinciden en que la etiología del asma en la edad pediátrica es mayoritariamente alérgica –se han descrito porcentajes de hasta el 80%- hace que este sesgo probablemente modifique poco la validez de nuestros resultados. Otra limitación es haber utilizado un cuestionario no validado al no disponer en la actualidad de ninguno compatible con las variables que precisábamos estudiar. No obstante, los datos obtenidos adquieren gran valor por el resto de metodología utilizada y el tamaño de la muestra.

En conclusión, se debe prestar una especial atención a los niños con asma en edad escolar y antecedentes de bronquiolitis por VRS, sibilantes de repetición los tres primeros años de vida y a aquellos con sensibilización a esporas de hongos, ya que pueden presentar una forma más grave de asma que precise un seguimiento más estrecho y tratamiento más intenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *AnPediatr (Barc)*. 2007;67(3):253-73.
2. Blasco Bravo AJ, Pérez-Yarza EG, Lázaro y de Mercado P, Bonillo Perales A, Díaz Vázquez CA, Moreno-Galdó A. Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(3):145-53.
3. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), fase III España*. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(12):659-66.
4. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804-13.
5. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates*. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-38.
6. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez

- FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):661-75.
7. Cabrera Navarro P, Caminero Luna JA. Factores de riesgo en asma. *Arch Bronconeumol.* 2001;37(5):248-56.
8. Henderson J, Granell R, Heron J, Henderson J, Sherriff A, Simpson A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax.* 2008;63(11):974-80.
9. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* 2008;372(9643):1058-64.
10. Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(13):157-61.
11. Garden FL, Simpson JM, Marks GB, CAPS investigators. Atopy phenotypes in the childhood asthma prevention study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(6):633-41.
12. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ.* 1995;310(6989):1225-9.
13. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med.* 2000;343(8):538-43.
14. Puig C, Friguls B, Sunyer J, Gómez M, García-Algar O, Vall O. Relación entre las infecciones respiratorias de vías bajas durante el primer año de vida y el desarrollo de asma y sibilancias en niños. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(10):514-21.
15. Mansbach JM, Camargo CA Jr. Respiratory viruses in bronchiolitis and their link to recurrent wheezing and asthma. *Clin Lab Med.* 2009;29(4):741-55.
16. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnson SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1105-10.
17. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1501-7.
18. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe

- RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045-52.
19. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Resp Crit Care Med*. 2008;178(7):667-72.
 20. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on re- current wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):593-601.
 21. Braun-Fahrländer CH, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(1): 28-34.
 22. Martínez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with per- sistently diminished serum Ig E levels. *Group Health Medical Associa- tes Thorax*. 1995;50(10):1067-72.
 23. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggerman B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases ant the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001;322(7283):390-95.
 24. Guía española para el manejo del asma. Accessible a la xarxa [data de consulta: 15-05-2018]. Disponible a: <https://www.gemasma.com>.
 25. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Accesible a la xarxa [data de consulta: 15-05-2018]. Disponible a: <http://www.ginasthma.org/>.
 26. Steering Committee of The International Study of Asthma Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
 27. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Resp Crit Care Med*. 1999;159(2):403-10.
 28. Suárez López de Vergara RG, Galván Fernández C, Oliva Hernández C, Aquirre-Jaime A, Vázquez Moncholí C, en representación del Grupo de Trabajo sobre Tabaquismo de la Infancia y Adolescencia de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Exposición al humo de tabaco del niño asmático y su asociación con la gravedad del asma. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(1):35-42.

29. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JMC, et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child*. 1993;68(6):724-28.
30. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubi T, Escribano A, Torres A, et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):797-804.