



ORIGINAL

Prevalencia y evolución temporal de síntomas de asma en España. Estudio *Global Asthma Network* (GAN)

Alberto Bercedo Sanz^{a,b,*}, Antonela Martínez-Torres^{c,d}, Carlos González Díaz^e, Ángel López-Silvarrey Varela^f, Francisco Javier Pellegrini Belinchón^{g,h}, Inés Aguinaga-Ontoso^{i,j}, Luis García-Marcos^{d,k} y Grupo GAN España[◇]

^a Centro de Salud Dobra, Torrelavega, Servicio Cántabro de Salud, Cantabria, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, IDIVAL, Cantabria Santander, España

^c Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica y Grupo de Investigación en Enfermería, Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^d Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB, ARADyAL Allergy Network, Murcia, España

^e Unidad de Alergia Infantil, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

^f Fundación María José Jove, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), La Coruña, España

^g Centro de Salud Pizarrales, Salamanca, España

^h Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

ⁱ Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, España

^j IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, España

^k Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, España

Recibido el 16 de agosto de 2021; aceptado el 20 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

Asma;
Adolescente;
Escolar;
Prevalencia;
Estudios
transversales;
*Global Asthma
Network*

Resumen

Introducción: Se desconoce la evolución temporal de la prevalencia de asma descrita en el ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) en 2002 o si las diferencias geográficas o por edades se mantienen en España.

Objetivo: Describir la prevalencia de los síntomas de asma en distintas áreas geográficas españolas y compararla con la de aquellos centros que participaron en el ISAAC.

Métodos: Estudio transversal de prevalencia de asma, realizado en 2016-2019 a 19.943 adolescentes de 13-14 años y 17.215 escolares de 6-7 años de seis áreas geográficas españolas (Cartagena, Bilbao, Cantabria, La Coruña, Pamplona y Salamanca). Los síntomas de asma se recogieron mediante un cuestionario escrito y videocuestionario según el protocolo *Global Asthma Network* (GAN).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drbercedo@gmail.com (A. Bercedo Sanz).

◇ Los miembros del Grupo GAN España se presentan en Anexo 1.

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.10.007>

1695-4033/© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: A. Bercedo Sanz, A. Martínez-Torres, C. González Díaz et al., Prevalencia y evolución temporal de síntomas de asma en España. Estudio *Global Asthma Network* (GAN), *Anales de Pediatría*, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.10.007>

Resultados: La prevalencia de sibilancias recientes (últimos 12 meses) fue del 15,3% a los 13-14 años y del 10,4% a los 6-7 años, con variaciones en los adolescentes, desde un 19% en Bilbao, hasta un 10,2% en Cartagena; y en los escolares, desde un 11,7% en Cartagena, hasta un 7% en Pamplona. Estas prevalencias fueron superiores a las del ISAAC (10,6% en adolescentes y 9,9% en los escolares). Un 21,3% de adolescentes y un 12,4% de los escolares refirieron asma alguna vez.

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de síntomas asmáticos con un incremento en los adolescentes y una estabilización en los escolares españoles con respecto al ISAAC. No se aprecian tan claramente variaciones geográficas en la prevalencia de asma, pero las áreas que tenían prevalencias elevadas mantienen cifras altas.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Asthma;
Adolescent;
Schoolchild;
Prevalence;
Cross-sectional
studies;
Global Asthma
Network

Prevalence and temporal evolution of asthma symptoms in Spain. Global Asthma Network (GAN) study

Abstract

Introduction: The temporal evolution of the prevalence of asthma described in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) in 2002 is unknown, or if the geographical or age differences are maintained in Spain.

Objective: To describe the prevalence of asthma symptoms in different Spanish geographical areas and compare it with that of those centers that participated in the ISAAC.

Methods: Cross-sectional study of asthma prevalence, carried out in 2016–2019 with 19,943 adolescents aged 13–14 years and 17,215 schoolchildren aged 6–7 years from six Spanish geographical areas (Cartagena, Bilbao, Cantabria, La Coruña, Pamplona and Salamanca). Asthma symptoms were collected using a written questionnaire and video questionnaire according to the Global Asthma Network (GAN) protocol.

Results: The prevalence of recent wheezing (last 12 months) was 15.3% at 13–14 years and 10.4% at 6–7 years, with variations in adolescents, from 19% in Bilbao to 10.2% in Cartagena; and in schoolchildren, from 11.7% in Cartagena to 7% in Pamplona. These prevalences were higher than those of the ISAAC (10.6% in adolescents and 9.9% in schoolchildren). About 21.3% of adolescents and 12.4% of schoolchildren reported asthma at some time.

Conclusions: There is a high prevalence of asthmatic symptoms with an increase in adolescents and a stabilization in Spanish schoolchildren with respect to the ISAAC. Geographical variations in asthma prevalence are not so clearly appreciated, but areas with high prevalences maintain high numbers.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El asma es una enfermedad crónica común en la infancia y adolescencia, existiendo variaciones geográficas y por edades en la prevalencia^{1,2}. De acuerdo con el «*Global Burden of Disease*» el asma es la primera causa de discapacidad, medida en «años ajustados de vida con discapacidad» («*Disability Adjusted Life Year*» o DALYs), en niños de 5-14 años en países desarrollados³.

El estudio «*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*» (ISAAC) (1992-2012) ha ofrecido una enorme cantidad de datos epidemiológicos mundiales, incluyendo prevalencia, factores de riesgo y protección (<http://isaac.auckland.ac.nz/>), así como la identificación de genes candidatos de sibilancias y alergia⁴ y diferentes fenotipos de asma⁵. En 1998, se publicaron los primeros

datos españoles de prevalencia de asma multicéntricos y con una metodología común, estandarizada y validada. La prevalencia de esta enfermedad en el último año era del 9,3% a los 13-14 años y del 6,2% en los escolares de 6-7 años¹.

La fase III del ISAAC (2002-2003) en España estableció la hipótesis de que la dieta mediterránea podría ser un factor protector frente a asma en los escolares y adolescentes⁶⁻⁸, así como la importancia de la obesidad en esta enfermedad⁹. Fue posible también en España disponer de dos puntos de corte de prevalencia de asma, confirmándose un incremento en los escolares de 6-7 años hasta el 9,9% y una estabilización en los adolescentes en el 10,6%, pero con detección de un patrón geográfico de alta prevalencia de asma en la cornisa cantábrica con cifras del 12,8% en Bilbao, 15,2% en La Coruña, 15,3% en Asturias y 16,7% en Cantabria en los adolescentes¹⁰⁻¹². Otros hallazgos

fueron la variación climática del asma^{13,14} así como la importancia de la vacunación BCG¹⁵ o la contaminación ambiental urbana¹⁶ en la prevalencia de asma en España.

En el momento actual desconocemos si persisten la tendencia temporal de estabilización de la prevalencia de asma en los adolescentes y el incremento en los pequeños, o las diferencias geográficas descritas en el estudio ISAAC-III. Además, aunque la prevalencia y los factores de riesgo o protectores para el asma están bastante definidos en algunos casos, no siempre esos factores se comportan de la misma manera en distintos lugares y en el tiempo.

En este sentido, siguiendo la metodología ISAAC, se puso en marcha la «Global Asthma Network» (GAN) (www.globalasthmanetwork.org) con la intención, no sólo de actualizar el conocimiento de la prevalencia del asma y sus factores asociados en el mundo, sino también averiguar su coste y la forma de tratamiento. En la actualidad la red consta de 55 centros en 20 países que incluyen seis centros españoles (Murcia, Bilbao, Cantabria, La Coruña, Pamplona y Salamanca)^{17,18}.

El objetivo del presente estudio es describir la prevalencia actual de los síntomas asmáticos en los centros GAN españoles y compararla con la prevalencia de aquellos centros que participaron en ISAAC-III.

Métodos

Se trata de un estudio transversal que sigue la metodología detallada en el manual específico de todos los centros GAN (<http://globalasthmanetwork.org/surveillance/manual/manual.php>). Este estudio se basa en la recolección de información a través de cuestionarios estandarizados y previamente validados (<http://globalasthmanetwork.org/surveillance/manual/validation.php>), a partir de una muestra general que, estimada en 3.000 participantes en cada grupo de edad (13-14 años y 6-7 años), permitiría distinguir con una potencia del 90% y un nivel de confianza del 99% prevalencias de asma que difirieran en un 3% o más^{17,18}.

El trabajo de campo se desarrolló durante los periodos escolares 2016-2019 dependiendo de los centros participantes (tabla 1). Cada investigador principal contactó con la Consejería de Educación correspondiente para obtener la autorización del estudio en los colegios e institutos seleccionados, y posteriormente con los directores, profesores y padres, para explicar la naturaleza del estudio. Se seleccionaron tanto a alumnos de colegios públicos como privados que cursaban 2.º y 3.º de educación secundaria (ESO) (13-14 años) o 1.º y 2.º de educación primaria (6-7 años). Se estableció un calendario de visitas a los colegios e institutos para supervisar y asesorar en la entrega y recogida de los cuestionarios escritos y videocuestionarios autocumplimentados por los adolescentes y de los cuestionarios escritos de los escolares de 6-7 años, que rellenarían sus padres.

El instrumento fundamental fue el cuestionario validado, que incluye secciones referentes a síntomas de asma y otras enfermedades alérgicas, gravedad de los mismos, consumo de recursos, factores de riesgo y/o protección y medicación utilizada. El cuestionario fue traducido del inglés al español y retro-traducido del español al inglés, según el método de ISAAC, para asegurarse de que no se perdía el sentido de los ítems¹⁹. Además, los adolescentes rellenaron un

cuestionario dirigido por video, traducido al castellano, con cinco escenas de individuos de distintas edades con crisis de asma de mayor o menor intensidad y en diferentes contextos. La versión española puede descargarse en: http://pediatria.imib.es/portal/instituto/pediatria_gan.jsf y las variables específicas y su codificación en: <http://globalasthmanetwork.org/surveillance/manual/coding.php>. La variable principal del estudio fue la presencia de sibilancias recientes en el último año definidas como una respuesta positiva a la pregunta: «¿Has tenido (ha tenido su hijo/a) silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?». Se definieron como sibilancias graves las que presentaron cuatro o más ataques de silbidos, o uno o más despertares por sibilancias nocturnas por semana, o algún ataque que impidiera el habla, todo ello referido al último año. Haber padecido asma alguna vez, se definió como una respuesta afirmativa a: «¿Alguna vez has tenido (ha tenido su hijo/a) asma?».

Los cuestionarios fueron anonimizados y leídos en el centro coordinador de Cartagena (Murcia) por un scanner (Fujitsu fi-7700) con software de reconocimiento de marcas OMR Remark Office© V10 (Gravic Inc. Malvern, PA, EE. UU.). Se realizó un análisis descriptivo de las variables y posterior comparación mediante pruebas bivariantes usando el chi-cuadrado para estimar las posibles diferencias encontradas por sexo entre los centros participantes. El umbral de significación estadística se estableció para una $p \leq 0,05$. Se utilizó el programa STATA versión 15 (College Station, TX, EE. UU.) para dicho análisis.

El estudio GAN fue aprobado en el centro coordinador nacional por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario «Virgen de la Arrixaca» de Murcia y posteriormente validado y aprobado en cada centro participante. En los adolescentes se obtuvo el consentimiento informado previo de los padres.

Resultados

El estudio GAN se realizó en seis centros españoles con un tamaño muestral de 19.943 adolescentes de 13-14 años y 17.215 escolares de 6-7 años de edad. Participaron 184 colegios/institutos con adolescentes y 323 colegios con escolares de 6-7 años (tabla 1). La tasa de participación fue más alta en los mayores 81,3% (58,8%-95%) que en los menores 62,6% (55,2%-73,7%).

En las tablas 2 y 3 se exponen las prevalencias obtenidas mediante el cuestionario escrito en ambas edades. La prevalencia de sibilancias recientes en el conjunto de todos los centros GAN participantes fue del 15,3% en adolescentes y del 10,4% en los escolares. En cuanto a las variaciones, en los adolescentes oscilaron desde un 19% en Bilbao, hasta un 10,2% en Cartagena. Con respecto a los escolares, las variaciones fueron inferiores, destacando Cartagena con un 11,7% en el límite superior y Pamplona con un 7% en el límite inferior. En este grupo de edad, solo Salamanca y Pamplona tuvieron prevalencias inferiores al 10%. Por otro lado, la prevalencia de asma alguna vez fue también elevada, con un 21,3% en los adolescentes y un 12,4% en los escolares.

Otras variables relacionadas con la gravedad del asma, como las sibilancias que limitan el habla, mostraron una prevalencia del 4,3% en adolescentes y del 2% en los escolares.

Tabla 1 Características de los centros GAN participantes

Centro GAN	Tipo población	Colegios participantes	Población de estudio	Tamaño muestral	Participación (% alumnos)
<i>Bilbao</i>					
6-7 años	Urbana	52	4.902	2.707	55,2
13-14 años		33	3.711	3.379	91,1
<i>Cantabria</i>					
6-7 años	Urbana	75	5.052	2.841	56,2
13-14 años		47	5.664	4.382	77,3
<i>Cartagena</i>					
6-7 años	Urbana	61	5.342	3.509	65,7
13-14 años		26	4.657	3.437	73,8
<i>La Coruña</i>					
6-7 años	Urbana	48	4.796	3.407	71
13-14 años		26	3.760	3.462	92,1
<i>Pamplona</i>					
6-7 años	Urbana	36	4.163	2.363	56,8
13-14 años		21	3.056	1.798	58,8
<i>Salamanca</i>					
6-7 años	Mixta	51	3.242	2.388	73,7
13-14 años		31	3.668	3.485	95,0
<i>Total</i>					
6-7 años		323	27.497	17.215	62,6
13-14 años		184	24.516	19.943	81,3

La presencia de 4 a 12 y más de 12 ataques de sibilancias en el último año, tuvo una prevalencia del 3,6% y 1,4% en adolescentes y del 2% y 0,5% en los escolares, respectivamente. La prevalencia de despertares nocturnos (una o más noches por semana por sibilancias recientes) fue del 1,3% en los adolescentes y del 1,5% en los escolares.

La prevalencia de síntomas asmáticos en el videocuestionario de los adolescentes (tabla 4) mostró cifras de sibilancias recientes inferiores al cuestionario escrito en todos los centros, con una prevalencia general del 12,9%, y con variaciones desde el 17,2% en Bilbao, hasta el 7,5% de Cartagena. Estas diferencias entre el cuestionario escrito y el videocuestionario no se repitieron en el caso de las crisis asmáticas graves, donde el patrón es inverso, con una prevalencia mayor en el videocuestionario (8,5% vs. 4,3% en el cuestionario escrito). Para los trastornos del sueño en el último año a causa de sibilancias, no existieron diferencias entre ambos cuestionarios de forma conjunta (6% vs. 6,3% en el cuestionario escrito). En el caso de la tos nocturna reciente, el videocuestionario mostró una prevalencia mucho menor (21,9% vs. 31% en el cuestionario escrito), mientras que en el caso de las sibilancias recientes con el ejercicio apenas hubo diferencias (20,8% vs. 21,7% en el cuestionario escrito).

En las tablas 5 y 6 se comparan las prevalencias de síntomas asmáticos en el último año entre los estudios ISAAC-III (2002-2003) y GAN (2016-2019), en ambos grupos de edad. En los adolescentes se observó que la prevalencia de sibilancias recientes es mayor en las mujeres en todos los centros GAN, mientras que en los escolares es a la inversa y son los varones los que tuvieron una mayor prevalencia. Esta diferencia observada por sexo fue mayor con respecto a ISAAC-III en algunos de los centros GAN participantes. Así mismo, se observó un aumento significativo de la prevalencia de

sibilancias recientes en los adolescentes (15,3% vs. 12,2%) y una estabilización en los escolares (10,4% vs. 10,7%). Para las sibilancias graves se encontró un incremento significativo en los adolescentes (7% vs. 5,1%), mientras en los escolares no hubo diferencias (3,8% vs. 3,7%).

Discusión

El estudio GAN ha permitido actualizar la prevalencia de síntomas de asma en España, confirmando que el asma sigue siendo una patología común con una prevalencia de sibilancias recientes del 15,3% en los adolescentes y del 10,4% en los escolares, y que son superiores a las del ISAAC-III 2002-2003 (10,6% y 9,9%, respectivamente)^{10,11}. Mientras en los adolescentes existe un incremento de la prevalencia, en los escolares parece estabilizarse. Aunque este aumento de la prevalencia de asma en los adolescentes pueda ser explicado por el menor número de centros GAN participantes y la ausencia de algunos centros ISAAC-III (Castellón, Barcelona y Valladolid) que tuvieron prevalencias bajas de asma, es más probable que el aumento sea real, puesto que el centro GAN de Pamplona, que participó en ISAAC-III, ha incrementado la prevalencia del 8% al 16,9%, y el centro GAN de Salamanca, que no participó en ISAAC-III, refiere una prevalencia actual del 14,7%, muy superior a la de otros centros próximos como Valladolid (8,2% en ISAAC-III).

Nuestros resultados confirman solo parcialmente los hallazgos del ISAAC-III de la existencia de una variabilidad geográfica con un patrón de alta prevalencia de asma en la cornisa cantábrica. Si bien las cifras de prevalencia de asma en los adolescentes siguen siendo elevadas en los centros GAN de la cornisa cantábrica, como Bilbao, La Coruña y Cantabria (19%, 16,5%, 15,4% vs. 12,8%, 15,2%, 16,7% en

Tabla 2 Prevalencia de síntomas asmáticos*. Cuestionario escrito GAN en escolares de 6-7 años

Centro	Tamaño muestral	Sibilancias alguna vez	Sibilancias recientes	Ataques sibilancias recientes			Despertares sueño recientes		Sibilancias que limitan hablar	Asma alguna vez	Sibilancias ejercicio recientes	Tos nocturna reciente
				1-3	4-12	>12	< 1 noche/sem	> 1 noche/sem				
				Bilbao	2.707	1.013 (37,4)	295 (10,9)	203 (7,5)				
Cantabria	2.841	1.035 (36,4)	324 (11,4)	227 (8,0)	64 (2,3)	20 (0,7)	128 (4,5)	43 (1,5)	65 (2,3)	490 (17,3)	162 (5,7)	851 (30,0)
Cartagena	3.509	1.304 (37,2)	411 (11,7)	306 (8,7)	59 (1,7)	24 (0,7)	170 (4,8)	75 (2,1)	86 (2,5)	362 (10,3)	213 (6,1)	960 (27,4)
La Coruña	3.407	1.206 (35,4)	374 (11,0)	250 (7,3)	90 (2,6)	20 (0,6)	151 (4,4)	45 (1,3)	77 (2,3)	332 (9,7)	166 (4,9)	1.054 (30,9)
Pamplona	2.363	680 (28,8)	165 (6,98)	151 (6,4)	25 (1,1)	1 (0,04)	87 (3,7)	20 (0,85)	26 (1,1)	150 (6,4)	78 (3,3)	525 (22,2)
Salamanca	2.388	797 (33,4)	219 (9,17)	154 (6,5)	41 (1,7)	7 (0,3)	78 (3,3)	35 (1,5)	27 (1,1)	191 (8,0)	103 (4,3)	544 (22,8)
Total	17.215	6.035 (35,1)	1.788 (10,4)	1291 (7,5)	342 (2,0)	90 (0,5)	728 (4,3)	260 (1,5)	339 (2,0)	2.140 (12,4)	896 (5,2)	4.686 (27,2)

* Prevalencia expresada en número absoluto y porcentaje % entre paréntesis.

Tabla 3 Prevalencia de síntomas asmáticos*. Cuestionario escrito GAN en adolescentes de 13-14 años

Centro	Tamaño muestral	Sibilancias alguna vez	Sibilancias recientes	Ataques sibilancias recientes			Despertares sueño recientes		Sibilancias que limitan hablar	Asma alguna vez	Sibilancias ejercicio recientes	Tos nocturna reciente
				1-3	4-12	> 12	< 1 noche /sem	> 1 noche/sem				
				Bilbao	3379	1.043 (30,9)	641 (19,0)	367 (10,9)				
Cantabria	4382	1.090 (24,9)	676 (15,4)	423 (9,7)	159 (3,6)	85 (1,9)	217 (5,0)	55 (1,3)	190 (4,3)	1033 (23,6)	981 (22,4)	1378 (31,5)
Cartagena	3437	657 (19,1)	350 (10,2)	217 (6,3)	65 (1,9)	25 (0,7)	108 (3,1)	35 (1,0)	105 (3,1)	513 (14,9)	477 (13,9)	810 (23,6)
La Coruña	3462	813 (23,5)	570 (16,5)	324 (9,4)	144 (4,2)	65 (1,9)	170 (4,9)	50 (1,4)	137 (4,0)	712 (20,6)	737 (21,3)	1236 (35,7)
Pamplona	1798	537 (29,9)	304 (16,9)	229 (12,7)	70 (3,9)	11 (0,6)	114 (6,3)	19 (1,1)	63 (3,5)	323 (18,0)	391 (21,8)	561 (31,2)
Salamanca	3485	896 (25,7)	511 (14,7)	343 (9,8)	108 (3,1)	37 (1,1)	181 (5,2)	36 (1,0)	137 (3,9)	665 (19,1)	825 (23,7)	997 (28,6)
Total	19943	5.036 (25,3)	3.052 (15,3)	1.903 (9,5)	717 (3,6)	288 (1,4)	997 (5,0)	264 (1,3)	863 (4,3)	4.256 (21,3)	4.321 (21,67)	6.176 (31,0)

* Prevalencia expresada en número absoluto y porcentaje % entre paréntesis.

ISAAC-III, respectivamente), otros centros, como Pamplona y Salamanca, tienen prevalencias también altas (16,9% y 14,7%, respectivamente). Cartagena, único representante mediterráneo, mantiene unas prevalencias de asma en adolescentes similares (10,2% vs. 9,9% en ISAAC-III), aspecto que podría indicar una estabilización en el área mediterránea que tuviera su relación con la diferencia climática y las horas de exposición al sol¹⁴.

Tampoco se observa tan claramente, como ocurría en el ISAAC-III, que las variaciones geográficas del asma se extendieran a los escolares de 6-7 años. Así, los centros GAN de la cornisa cantábrica (Bilbao, La Coruña y Cantabria), con cifras de prevalencia del 10,9%, 11% y 11,4%, respectivamente, no difieren del único centro GAN mediterráneo, en Cartagena, con una prevalencia ligeramente superior, del 11,7%. Sin embargo, estos cuatro centros próximos a la costa sí difieren de los centros interiores del país y con mayor altitud como Pamplona y Salamanca, con cifras inferiores de 7 y 9,1%, respectivamente. Este patrón geográfico costa/interior en los escolares no es posible extrapolarlo a todo el país y valorar los factores epidemiológicos responsables cuando faltan datos de zonas amplias como Andalucía, Cataluña, Madrid o Islas Baleares y Canarias. Otro estudio realizado en España, como el Estudio Internacional de Sibilancias del Lactante, no encontró diferencias geográficas en su prevalencia, afectando al menos a un tercio de los lactantes estudiados independientemente de su localización territorial^{20,21}, aunque es conocido que las sibilancias del lactante y el asma en el escolar y adolescente son entidades distintas.

Existe controversia sobre la tendencia de la prevalencia del asma a nivel mundial. En el ISAAC-III, algunos centros con una baja prevalencia de asma comunicaron un incremento, mientras que otros con una prevalencia basal alta tuvieron una disminución, sobre todo en países de habla inglesa y de Europa occidental¹. En EE.UU., la prevalencia de asma en menores de 18 años se incrementó del 8,7% al 9,4% en el periodo 2001-2010, seguida de una meseta hasta 2013 y posterior disminución al 7% en 2019²²⁻²⁴. Estos datos de la Encuesta Nacional de Salud americana detectaron también un pico de prevalencia del 10,9% entre los 12-14 años. En Tailandia, existe una estabilización de la prevalencia de asma en los escolares de 6-7 años (14,6%) y una ligera disminución en los adolescentes (12,5%)²⁵. Otros datos recientes muestran una estabilización actual de las cifras de asma en jóvenes finlandeses²⁶. Los datos de nuestro estudio detectan una estabilización de la prevalencia de asma en los escolares y un aumento en los adolescentes, pero manteniéndose altas las prevalencias en aquellos centros GAN que mostraron cifras elevadas en ISAAC-III. Es probable que exista una prevalencia máxima potencial en cada población que se alcanzaría en determinadas áreas cuando todos los individuos predispuestos muestren síntomas y pueda explicar la tendencia de la prevalencia del asma en las diferentes regiones y países²⁷.

Los síntomas de asma por el ejercicio fueron elevados en los adolescentes, sin diferencias entre el cuestionario escrito (20,8%) y videocuestionario (21,6%). Sin embargo, es destacable la baja detección en los escolares de 6-7 años por parte de sus padres (5,2% versus 5,1% en ISAAC-III), posiblemente por la menor frecuencia e intensidad del ejercicio físico y la mayor proporción del juego a esa edad^{10,11}. En

relación a la tos seca nocturna en el último año a través del cuestionario escrito no hubo grandes diferencias (27,2% en los escolares versus 31% en adolescentes) pero son más elevadas que en ISAAC-III (18,9% y 23,1%, respectivamente).

Por otra parte, un 21,3% de adolescentes y un 12,4% de los escolares refieren haber tenido alguna vez asma, que comparados con ISAAC-III (14,3% y 11,8%, respectivamente), confirma también el aumento significativo del asma en los adolescentes (con variaciones desde 29,9% en Bilbao, hasta 14,9% en Cartagena) así como una estabilización en los escolares. Esta autodeclaración de haber tenido asma es indicativa de su diagnóstico médico y confirma la necesidad de asegurar un correcto diagnóstico y tratamiento del asma sobre todo en una etapa tan crucial como es la adolescencia.

La comparación por sexo en nuestro estudio establece que los varones escolares y las mujeres adolescentes son los más afectados y con mayor significación estadística que en ISAAC-III. Este hallazgo es concordante con otros centros GAN en Chile y México, en donde el sexo femenino es un factor de riesgo significativo de desarrollo de asma en la adolescencia y son las mujeres adolescentes las que tienen una mayor prevalencia de asma, mientras que los varones son los más afectados en el grupo de los escolares^{28,29}. Estas diferencias por sexo encontradas no están suficientemente aclaradas. Los estudios en animales demuestran que los estrógenos aumentan la inflamación de las vías respiratorias mediada por vía TH2 y, por otro lado, los varones en los primeros años de vida presentan una desproporción mayor que las mujeres en el tamaño y desarrollo de la vía aérea en comparación con el resto del parénquima pulmonar³⁰.

Cuando se analizan las sibilancias graves, que incluyen la presencia de cuatro o más ataques de silbidos, o uno o más despertares por sibilancias nocturnas por semana, o algún ataque que impidiera el habla en el último año, se encuentran un aumento significativo en los adolescentes (7% en GAN vs. 5,1% en ISAAC-III)^{10,11}. Todos estos datos, junto al 5% de adolescentes que presentaron cuatro o más exacerbaciones de asma en el último año, reflejan un mal control de la enfermedad que, junto a la mala adherencia al tratamiento que caracteriza a los adolescentes, aconsejan la necesidad urgente de programas de educación asmática para alcanzar el autocontrol de esta enfermedad.

A pesar de la amplia representatividad de la población infantil y adolescente estudiada para evitar un sesgo de selección, el hecho de que algunos centros ISAAC no participaran en GAN puede limitar los datos de prevalencia y evolución del asma en España. Otras limitaciones son propias de un estudio transversal, que no permite establecer una relación causa-efecto o la utilización de cuestionarios que pudiera producir un sesgo de recuerdo en los padres, aunque al limitar las preguntas a los últimos 12 meses, este sesgo se minimiza. En cuanto al diagnóstico de asma a través de cuestionarios de síntomas compatibles y no por diagnóstico médico, los estudios epidemiológicos masivos no pueden implementar ningún sistema mejor para comparar entre ciudades y países.

En resumen, el estudio GAN español, realizado en una amplia población de adolescentes de 13-14 años y escolares de 6-7 años de edad, muestra una alta prevalencia de asma, con un incremento en los adolescentes y una estabilización en los escolares. Las variaciones geográficas detectadas en 2002 no se aprecian tan claramente en este

Tabla 4 Prevalencia de síntomas asmáticos*. Videocuestionario GAN en adolescentes de 13-14 años

Centro	Tamaño muestral	Escena 1 Sibilancias			Escena 2 Sibilancias ejercicio			Escena 3 Trastorno en el sueño			Escena 4 Tos nocturna			Escena 5 Crisis asmática grave		
		Alguna vez	12 m	1 m	Alguna vez	12 m	1m	Alguna vez	12 m	1 m	Alguna vez	12 m	1 m	Alguna vez	12 m	1 m
Bilbao	3379	990 (29,3)	581 (17,2)	268 (7,9)	1294 (38,3)	884 (26,2)	457 (13,5)	505 (15,0)	248 (7,3)	121 (3,6)	1.287 (38,1)	851 (25,2)	350 (10,4)	658 (19,5)	408 (12,1)	189 (5,6)
Cantabria	4382	1.000 (22,8)	625 (14,3)	280 (6,4)	1.358 (31,0)	984 (22,5)	455 (10,4)	544 (12,4)	313 (7,1)	142 (3,2)	1.279 (29,2)	870 (19,9)	305 (7,0)	531 (12,1)	345 (7,9)	163 (3,7)
Cartagena	3437	478 (13,9)	256 (7,5)	113 (3,3)	616 (17,9)	390 (11,4)	181 (5,3)	257 (7,5)	131 (3,8)	50 (1,5)	981 (28,5)	580 (16,9)	189 (5,5)	314 (9,1)	182 (5,3)	78 (2,3)
La Coruña	3462	778 (22,5)	498 (14,4)	193 (5,6)	1.129 (32,6)	850 (24,6)	399 (11,5)	416 (12,0)	234 (6,8)	84 (2,4)	1.329 (38,4)	893 (25,8)	260 (7,5)	520 (15,0)	327 (9,5)	121 (3,5)
Pamplona	1798	388 (21,6)	215 (12,0)	74 (4,1)	510 (28,4)	383 (21,3)	140 (7,8)	209 (11,6)	106 (5,9)	46 (2,6)	822 (45,7)	538 (29,9)	136 (7,6)	308 (17,1)	179 (10,0)	82 (4,6)
Salamanca	3485	721 (20,7)	394 (11,3)	164 (4,7)	1.000 (28,7)	657 (18,9)	300 (8,6)	345 (9,9)	155 (4,5)	66 (1,9)	1.022 (29,3)	636 (18,3)	200 (5,7)	480 (13,8)	262 (7,5)	120 (3,4)
Total	19943	4.355 (21,8)	2.569 (12,9)	1.092 (5,5)	5.907 (29,6)	4.148 (20,8)	1.932 (9,7)	2.276 (11,4)	1.187 (6,0)	509 (2,6)	6.720 (33,7)	4.368 (21,9)	1.440 (7,2)	2.811 (14,1)	1.703 (8,5)	753 (3,8)

* Prevalencia expresada en número absoluto y porcentaje % entre paréntesis.

Tabla 5 Comparación de la prevalencia de síntomas asmáticos por sexo en escolares de 6-7 años y adolescentes de 13-14 años en el estudio ISAAC-III versus estudio GAN*. Cuestionario escrito

Centro	Sibilancias recientes				Sibilancias graves				Asma alguna vez			
	ISAAC III		GAN		ISAAC III		GAN		ISAAC III		GAN	
	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Varón
<i>Bilbao</i>												
6-7 años	9,9 (8,5-11,5)	14,6 (12,8-16,5)	8,9 (7,4-10,5)	13,0 (11,2-14,9)	3,4 (2,6-4,5)	4,2 (3,3-5,4)	3,6 (2,7-4,8)	4,6 (3,5-5,8)	16,9 (15,1-18,8)	24,6 (22,5-26,9)	19,4 (17,3-21,6)	26,1 (23,8-28,6)
13-14 años	12,9 (11,3-14,7)	12,6 (10,9-14,5)	20,6 (18,7-22,7)	17,3 (15,5-19,2)	4,9 (3,9-6,1)	5,7 (4,6-7,1)	11,1 (9,6-12,8)	8,1 (6,9-9,6)	19,3 (17,3-21,3)	23,1 (20,9-25,5)	26,2 (24,1-28,5)	33,3 (31,0-35,6)
<i>Cantabria</i>												
6-7 años	ND	ND	10,6 (9,1-12,3)	12,3 (10,7-14,2)	ND	ND	3,5 (2,6-4,6)	5,4 (4,3-6,7)	ND	ND	14,4 (12,6-16,3)	20,1 (18,0-22,3)
13-14 años	17,6 (15,2-20,2)	15,7 (13,4-18,3)	17,2 (15,7-18,9)	13,3 (11,8-14,8)	8,6 (6,9-10,6)	8,1 (6,4-10,1)	9,0 (7,8-10,2)	5,5 (4,6-6,6)	15,6 (13,3-18,1)	17,9 (15,4-20,5)	23,0 (21,3-24,9)	24,0 (22,2-25,9)
<i>Cartagena</i>												
6-7 años	9,4 (7,9-11,1)	12,7 (10,9-14,5)	10,2 (8,8-11,7)	13,2 (11,7-14,9)	3,5 (2,6-4,7)	4,6 (3,5-5,8)	4,3 (3,4-5,4)	4,4 (3,5-5,4)	8,7 (7,2-10,3)	12,9 (11,1-14,8)	8,3 (7,1-9,7)	12,3 (10,8-13,9)
13-14 años	8,6 (7,2-10,2)	11,2 (9,6-13,0)	10,7 (9,3-12,3)	9,3 (7,9-10,8)	2,8 (2,0-3,8)	4,0 (3,0-5,2)	4,8 (3,8-5,9)	3,2 (2,4-4,2)	9,9 (8,4-11,6)	12,8 (11,1-14,6)	14,5 (12,9-16,3)	15,1 (13,4-16,9)
<i>La Coruña</i>												
6-7 años	12,0 (10,4-13,7)	13,9 (12,1-15,7)	9,7 (8,3-11,2)	12,3 (10,8-14,0)	4,5 (3,5-5,7)	4,8 (3,8-6,0)	4,3 (3,4-5,4)	4,6 (3,7-5,7)	11,6 (10,0-13,3)	16,0 (14,1-17,9)	9,0 (7,6-10,4)	10,6 (9,2-12,2)
13-14 años	15,0 (13,2-17,0)	15,4 (13,6-17,3)	18,0 (16,2-19,9)	15,1 (13,4-16,9)	6,4 (5,2-7,8)	6,4 (5,2-7,7)	8,7 (7,4-10,2)	7,6 (6,4-8,9)	14,4 (12,6-16,3)	22,3 (20,3-24,5)	19,1 (17,3-21,1)	22,1 (20,1-24,1)
<i>Pamplona</i>												
6-7 años	6,7 (5,5-8,0)	7,5 (6,2-8,9)	5,9 (4,6-7,4)	8,0 (6,6-9,7)	2,1 (1,4-2,9)	2,5 (1,8-3,4)	1,9 (1,2-2,9)	2,4 (1,6-3,4)	8,1 (6,8-9,5)	11,3 (9,8-12,9)	5,3 (4,1-6,8)	7,3 (5,9-8,9)
13-14 años	8,2 (6,8-9,8)	7,8 (6,5-9,3)	17,9 (15,5-20,4)	15,8 (13,4-18,4)	3,1 (2,3-4,2)	3,1 (2,3-4,1)	6,9 (5,4-8,7)	6,4 (4,8-8,3)	8,8 (7,4-10,5)	12,7 (11,1-14,4)	17,9 (15,5-20,4)	18,1 (15,5-20,9)
<i>Salamanca</i>												
6-7 años	ND	ND	6,5 (5,1-8,0)	11,9 (10,1-13,9)	ND	ND	2,4 (1,6-3,4)	3,5 (2,5-4,7)	ND	ND	5,5 (4,2-6,9)	10,5 (8,8-12,4)
13-14 años	ND	ND	16,6 (14,9-18,4)	12,6 (11,1-14,3)	ND	ND	7,3 (6,1-8,6)	4,6 (3,6-5,7)	ND	ND	18,3 (16,5-20,2)	19,8 (17,9-21,8)

ND: no disponible.

* Prevalencia expresada en porcentaje % e intervalo de confianza IC 95% entre paréntesis.

Tabla 6 Comparación de la prevalencia de síntomas asmáticos en escolares de 6-7 años y adolescentes 13-14 años en el estudio ISAAC-III vs. estudio GAN*. Cuestionario escrito

Variable	Centro	Niños 6-7 años				Adolescentes 13-14 años			
		ISAAC-III		GAN		ISAAC-III		GAN	
		n	Prevalencia % (IC 95%)	n	Prevalencia % (IC 95%)	n	Prevalencia % (IC 95%)	n	Prevalencia % (IC 95%)
Sibilancias Recientes	Bilbao	371	12,2 (11,0-13,4)	295	10,9 (9,7-12,1)	368	12,8 (11,6-14,0)	641	19 (17,7-20,3)
	Cantabria	ND	ND	324	11,4 (10,3-12,6)	302	16,7 (15,0-18,5)	676	15,4 (14,4-16,5)
	Cartagena	300	11,0 (9,9-12,2)	411	11,7 (10,7-12,8)	283	9,9 (8,8-11,1)	350	10,2 (9,2-11,2)
	La Coruña	389	12,9 (11,7-14,1)	374	11,0 (9,9-12,1)	453	15,2 (13,9-16,6)	570	16,5 (15,2-17,7)
	Pamplona	225	7,1 (6,2-8,0)	165	7,0 (6,0-8,1)	235	8,0 (7,1-9,1)	304	16,9 (15,2-18,7)
	Salamanca	ND	ND	219	9,2 (8,0-10,4)	ND	ND	511	14,7 (13,5-15,9)
	Total	1285	10,7 (10,2-11,3)	1788	10,4 (9,9-10,9)	1641	12,2 (11,6-12,8)	3052	15,3 (14,8-15,8)
Sibilancias Graves	Bilbao	116	3,8 (3,2-4,6)	111	4,1 (3,4-4,9)	153	5,3 (4,5-6,2)	326	9,6 (8,7-10,7)
	Cantabria	ND	ND	125	4,4 (3,7-5,2)	152	8,4 (7,1-9,8)	323	7,4 (6,6-8,2)
	Cartagena	110	4,0 (3,3-4,8)	153	4,4 (3,7-5,1)	97	3,4 (2,8-4,1)	141	4,1 (3,5-4,8)
	La Coruña	141	4,7 (3,9-5,5)	151	4,4 (3,8-5,2)	190	6,4 (5,5-7,3)	282	8,1 (7,3-9,1)
	Pamplona	73	2,3 (1,8-2,9)	51	2,2 (1,6-2,8)	92	3,1 (2,5-3,8)	120	6,7 (5,6-7,9)
	Salamanca	ND	ND	70	2,4 (2,3-3,7)	ND	ND	207	5,9 (5,2-6,8)
	Total	440	3,7 (3,3-4,0)	661	3,8 (3,6-4,1)	684	5,1 (4,7-5,5)	1399	7,0 (6,7-7,4)
Asma alguna vez	Bilbao	628	20,6 (19,2-22,1)	615	22,7 (21,4-24,6)	609	21,1 (19,7-22,7)	1010	29,9 (29,8-33,0)
	Cantabria	ND	ND	490	17,3 (16,1-18,9)	303	16,7 (15,0-18,6)	1033	23,6 (23,0-25,6)
	Cartagena	293	10,7 (9,6-12,0)	362	10,3 (9,5-11,5)	324	11,3 (10,2-12,6)	513	14,9 (14,2-16,7)
	La Coruña	414	13,7 (12,5-15,0)	332	9,7 (8,9-10,9)	551	18,5 (17,1-20,0)	712	20,6 (19,8-22,6)
	Pamplona	307	9,7 (8,7-10,7)	150	6,4 (5,4-7,4)	319	10,9 (9,8-12,1)	323	18,0 (16,5-20,2)
	Salamanca	ND	ND	191	8,0 (7,0-9,2)	ND	ND	665	19,1 (18,4-21,1)
	Total	1.642	13,7 (13,1-14,4)	2.140	12,4 (12,1-13,1)	2.106	15,6 (15,0-16,3)	4.256	21,3 (20,8-21,9)

ND: no disponible.

* Prevalencia expresada en número absoluto y porcentaje % e intervalo de confianza IC 95% entre paréntesis.

estudio, pero se confirma que las regiones que ya tenían prevalencias de asma elevadas mantienen cifras altas. Por otro lado, el aumento de la sintomatología nocturna y grave de asma encontrada y la autodeclaración de haber tenido asma reflejan un mal control de la enfermedad y sugieren un infradiagnóstico e infratratamiento del asma en los últimos años.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por Ayudas de investigación del Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL) de Cantabria, PRIMVAL 17/01 y 18/01 (Centro Cantabria); Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III: Proyectos de investigación en Salud PI17/00179 (Centro Cartagena), PI17/00756 (Centro Bilbao), PI17/00694 (Centro Pamplona); Fundación María José Jove (Centro La Coruña); Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León (GRS 1239/b/16) y Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica SEICAP (Centro Salamanca).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de las Consejerías de Educación y Sanidad de las Comunidades Autónomas de los centros españoles participantes, así como la cooperación del personal docente de los colegios e institutos y la de los padres y alumnos, sin cuyo consentimiento y ayuda desinteresada no se hubiera llevado a cabo este estudio.

Anexo 1. Componentes de los centros GAN España

Centro GAN Cartagena (centro coordinador nacional): L. García-Marcos, M. Sánchez-Solís, Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB, Murcia, España. A. Martínez-Torres, Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica y Grupo de Investigación en Enfermería, Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB, Murcia, España. V. Pérez-Fernández, E. Morales Bartolomé, Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB, Murcia, España. J.J. Guillén-Pérez, J.F. Amoraga Bernal, J. Llamas Fernández y A. García Coy. Servicio de Salud Pública de Cartagena. Consejería de Salud de Murcia, España. **Centro GAN Bilbao:** C. González Díaz, A. González Hermosa, J. Rementería Radigales. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Vizcaya, España. **Centro GAN Cantabria:** A. Bercedo Sanz, L. Lastra Martínez, R. Pardo Crespo. S. Peñil Sánchez. Servicio Cántabro de Salud. Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla. IDIVAL. Cantabria, España. **Centro GAN La Coruña:** A. López-Silvarrey Varela, Fundación María José Jove; Servicio Galego de Saúde (SERGAS), La

Coruña, España. T.R. Pérez Castro, Grupo de Investigación Cardiovascular (GRINCAR); Epidemiología Cardiovascular, Atención Primaria y Enfermería (INIBIC); Facultad de Enfermería y Podología, Universidad de La Coruña, España. A. Otero Rodríguez, A. Garea Otero, A. Torrado Nogueira, J. Iglesias López, F.J. González Barcala. Servicio Galego de Saúde (SERGAS), La Coruña, España. R. Montero López, St. Josef Braunau Hospital, Braunau, Austria. **Centro GAN Pamplona:** I. Aguinaga-Ontoso, F. Guillén-Grima, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, Navarra, España e IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, España. E. Rayón-Valpuesta, J. Coque-Rubio, O. Alvarez-Flames, S. Sola-Cía, R. Saenz-Mendia, R. García-Orellan, X. Elizalde, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, España. IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. S. Monje-Ortega, Hospital Santa Marina-Osakidetza, Bilbao, Vizcaya. **Centro GAN Salamanca:** J. Pellegrini Belinchón, Centro de Salud Pizarrales, Salamanca, España. Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, España. S. Arriba-Méndez, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Salamanca e Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca IBSAL, España. A. Marín-Cassinello, Departamento de Neumología y Alergología Pediátrica, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España. M. Domínguez, Centro de Salud San Juan, Salamanca, España. MC. Sánchez-Jiménez, Centro de Salud Tejares, Salamanca y Universidad de Salamanca, España. M. M. López-González, Centro de Salud Pizarrales, Salamanca, España. M.C. Vega-Hernández, Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, España. M. Polo-De Dios. Centro de Salud Zamora Sur. Zamora, España

Bibliografía

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al., and the ISAAC Phase Three Study group. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351:1225–32.
2. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73–85.
3. Global Burden of disease study 2019 (GBD 2019) data resources. [consultado 18 Jul 2021]. Disponible en <http://www.healthdata.org>.
4. Genuneit J, Cantelmo JL, Weinmayr G, Wong GWK, Cooper PJ, Riiikjäv MA, et al. A multi-centre study of candidate genes for wheeze and allergy: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase 2. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1875–88.
5. Weinmayr G, Keller F, Kleiner A, du Prel JB, Garcia-Marcos L, Batllés-Garrido J, et al. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the ISAAC phase II Spain study. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:223–32.
6. García-Marcos L, Miner Canflanca I, Batllés Garrido JB, López-Silvarrey Varela A, García-Hernández G, Guillén Grima F, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax*. 2007;62:503–8.

7. Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, García-Marcos L, Strachan DP. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax*. 2010;65:516–22.
8. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:330–8.
9. Mitchell EA, Beasley R, Björkstén B, Crane J, García-Marcos L, Keil U, et al. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:73–84.
10. García-Marcos L, Blanco Quirós A, García Hernández G, Guillén-Grima F, González Díaz C, Carvajal Uruña I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301–7.
11. Carvajal-Uruña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, García de Andoin N, Batllés-Garrido J, et al. Geographic variation in the prevalence of symptoms in Spanish children and adolescents. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain*. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:659–66.
12. Bercedo Sanz A, Redondo Figuero C, Lastra Martínez L, Gómez Serrano M, Mora González E, Pacheco Cumani M, et al. Prevalencia de asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes de 13-14 años en Cantabria. *Bol Pediatr*. 2004;44:9–19.
13. García-Marcos L, Batllés-Garrido J, Blanco-Quiros A, García Hernández G, Guillén-Grima F, González Díaz C, et al. Influence of two different geo-climatic zones on the prevalence and time trends of asthma symptoms among Spanish adolescents and schoolchildren. *Int J Biometeorol*. 2009;53:53–60.
14. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Bercedo-Sanz A, Aguinaga-Ontoso I, González-Díaz C, García-Merino A, et al. Prevalence of asthma symptoms in schoolchildren, and climate in west European countries: an ecologic study. *Int J Biometeorol*. 2013;57:775–84.
15. García-Marcos L, Morales Suarez-Varela M, Miner Canflanca I, Batllés Garrido J, Blanco Quirós A, López Sivarrey Varela A, et al. BCG immunization at birth and atopic diseases in a homogeneous population of Spanish schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;137:303–9.
16. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal Uruña I, Busquets Monge R, Morales Suarez-Varela M, Miner Canflanca I, et al. [Air pollution and recent symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in schoolchildren aged between 6 and 7 years]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:224–9.
17. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang CY, Ellwood EM, et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J*. 2017;49:1601605.
18. Ellwood P, Ellwood E, Rutter C, Perez-Fernandez V, Morales E, García-Marcos L, et al., and on behalf of the GAN Phase I Study Group. Global Asthma Network Phase I Surveillance: Geographical Coverage and Response Rates. *J Clin Med*. 2020;9:3688, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9113688>.
19. Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Björkstén B, Robertson C, Group IPIS. Translation of questions: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:1174–82.
20. Bercedo-Sanz A, Lastra-Martinez L, Pellegrini-Belinchon J, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, Garcia-Marcos L. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain. *The EISL study*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:543–52.
21. Pellegrini-Belinchon J, Miguel-Miguel G, Dios-Martin B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, Garcia-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. *The EISL Study*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:164–71.
22. Akinbami LJ, Simon AE, Rossen LM. Changing trends in asthma prevalence among children. *Pediatrics*. 2016;137:1–7.
23. Zahran HS, Bailey CM, Damon SA, Garbe PL, Breyse PN. Vital signs: asthma in children-United States, 2001-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:149–55.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Most recent national asthma data. [Consultado 18 Jul 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm.
25. Chinratapisit S, Suratannon N, Pacharn P, Sritipsukho P, Vichyanond P. Prevalence and severity of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children from the Bangkok area: The Global Asthma Network (GAN) Phase I. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019;37:226–31.
26. Reijula J, Latvala J, Mäkelä M, Siitonen S, Saario M, Haahela T. Long-term trends of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in Young Finnish men: a retrospective analysis, 1926-2017. *Eur Respir J*. 2020;56:1902144, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02114-2019>.
27. García-Marcos L. Asthma prevalence trends in Chile: a prelude of the Global asthma Network findings? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47:311–2.
28. Mallol J, Aguirre V, Mallol-Simmonds M, Matamala-Bezmalinovic A, Calderón-Rodríguez L, Osses-Vergara F. Changes in the prevalence of asthma and related risk factors in adolescents: Three surveys between 1994 and 2015. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47:313–21.
29. Del-Rio-Navarro BE, Berber A, Reyes-Noriega N, Navarrete-Rodríguez EM, García-Almaráz R, Mérida-Palacio JV, et al. Have asthma symptoms in Mexico changed in the past 15 years? Time trends from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood to the Global Asthma Network. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49:1–10.
30. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:19, <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-017-0686-1>.