

Variación geográfica en la prevalencia de asma en niños mexicanos durante la pandemia de la COVID-19

Geographical variation of asthma prevalence among Mexican children during the COVID-19 pandemic.

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido,¹ Jaime Morales-Romero,² Angie Bedolla-Pulido,³ Carlos Meza-López,¹ Jorge Alejandro Valdez-Soto,⁴ Martín Bedolla-Barajas⁴

¹ Servicio de Pediatría, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Jalisco.

² Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana.

³ Universidad de Guadalajara, Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Licenciatura en Medicina.

⁴ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Jalisco.

Recibido: 29-04-2022

Aceptado: 26-01-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1116

Correspondencia

Martín Bedolla Barajas
drmbdobar@gmail.com

ORCID

Tonatiuh Ramses Bedolla Pulido

0000-0002-5292-0728

Jaime Morales Romero

0000-0002-1492-1797

Angie Bedolla Pulido

0000-0001-5917-0715

Carlos Meza López

0000-0002-8720-4289

Jorge Alejandro Valdez Soto

0000-0002-8435-4951

Martín Bedolla-Barajas

0000-0003-4915-1582

Resumen

Objetivo: Estimar la prevalencia de asma en pacientes pediátricos, según su lugar de residencia en la República Mexicana, durante la pandemia por SARS-CoV-2.

Métodos: Estudio transversal, llevado a cabo a partir de la revisión de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Enfermedades Respiratorias en México, analizados del 27 febrero al 5 de noviembre de 2020. **Criterios de inclusión:** pacientes que acudieron a la detección de infección por SARS-CoV2, menores de 18 años. La fuerza de asociación se estimó con la razón de momios.

Resultados: De 1,048,576 pacientes que acudieron a la detección de infección de SARS-CoV2, 35,899 correspondieron a pacientes pediátricos que cumplieron con los criterios del estudio. La prevalencia nacional de asma estimada fue de 3.9% (IC95%: 3.7-4.1%); la prevalencia mínima se observó en la región Suroeste (2.8%) y la máxima en el Sureste (6.8%); comparada con la región Suroeste, que registró la prevalencia mínima a nivel nacional, y la Noroeste (RM = 2.41) y Sureste (RM = 1.33) mostraron el mayor riesgo de asma en la población pediátrica.

Conclusión: La prevalencia de asma en niños mexicanos difirió notoriamente en los diferentes estados de la República Mexicana; sobresalieron las regiones Noroeste y Sureste. Este estudio pone de manifiesto el papel del medio ambiente en la prevalencia del asma en pacientes pediátricos mexicanos.

Palabras clave: Asma; pacientes pediátricos; COVID-19; Prevalencia; Estudio transversal.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to analyze the geographic variation in the prevalence of asthma in children, according to their place of residence in Mexico.

Methods: A cross-sectional analysis of the epidemiological surveillance system dataset for respiratory diseases in Mexico carried on. From 27 February to 5 November 2020, a total of 1,048,576 subjects were screened for SARS-CoV2 infection, of which 35,899 were children under 18 years of age. The strength of the association was estimated by odds ratio (OR).

Results: Of 1,048,576 patients who attended for SARS-CoV2 infection detection, 35,899 corresponded to pediatric patients who met the study criteria. The estimated national prevalence of asthma was 3.9% (95% CI: 3.7-4.1%). The nationwide prevalence of asthma was 3.9% (95% CI: 3.7% - 4.1%); the minimum was 2.8% (Southeast region) and the maximum 6.8% (Southeast region). Compared to the South-West Region that presented the minimum prevalence at the national level, the Northwest (OR = 2.41) and Southeast (OR = 1.33) regions showed the highest risk of asthma in pediatric population.

Conclusion: The prevalence of asthma in children differed markedly among the different regions of Mexico; two regions, Northwest and Southeast, stood out. This study puts into context the role of the environment on the prevalence of asthma in children.

Key words: Asthma; Epidemiology; Children; COVID-19; Prevalence; Cross-sectional study.

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad respiratoria, no infecciosa, más frecuente durante la edad pediátrica y adulta. La prevalencia mundial de asma en niños y adolescentes se estima en 9.4 y 12.6%, respectivamente;¹ y en México se ha registrado del 5.8 y 7.5%, respectivamente.² Las encuestas con representatividad poblacional suelen implicar altos costos y consumo de recursos para obtener datos válidos y confiables. Con el surgimiento de la pandemia de SARS-CoV-2 en México se diseñó un sistema de registro nacional de casos nuevos de COVID-19. La comorbilidad de la enfermedad producida por el nuevo coronavirus se ha convertido en una de las variables más relevantes durante la epidemia.^{3,4} El asma es una enfermedad de importancia para la salud pública, derivada de la gran carga que representa para los sistemas de salud y afectación de la calidad de vida.^{5,6} La variación en la frecuencia del asma puede ser multifactorial, pues la participación de condiciones histórico-culturales, organización social y económica, además de factores geográficos y naturales que caracterizan a las diferentes regiones influyen de manera importante.⁷⁻⁹

El objetivo de este estudio fue: estimar la prevalencia de asma en pacientes pediátricos, según su lugar de residencia en la República Mexicana, durante la pandemia por SARS-CoV-2.

MÉTODOS

A través de un diseño transversal se analizaron los datos que la Dirección General de Epidemiología, de la Secretaría de Salud de México, pone a disposición del público general (<https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>). La revisión de datos se llevó a cabo del 27 de febrero al 5 de noviembre de 2020.

Criterios de inclusión: pacientes pediátricos, menores de 18 años, a quienes se les aplicó la prueba de detección de SARS-CoV-2. **Criterios de exclusión:** sujetos con resultado de la prueba pendiente, de nacionalidad extranjera y quienes tuvieran datos incompletos.

Variables y desenlaces primarios

La información clínica de los casos de COVID-19 registrados se obtuvo a través de una encuesta epidemiológica que incluyó: edad, género, antecedente actual de tabaquismo y coexistencia de comorbilida-

des: asma, obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular e inmunosupresión, entre otras.

Detección de SARS-CoV-2

La detección de casos de SARS-CoV-2 se efectuó mediante la técnica de *Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (rtRT-PCR).

Regionalización de México

El territorio mexicano se dividió de acuerdo con una propuesta que considera factores físico-naturales e histórico-culturales para su creación (https://es.wikipedia.org/wiki/Regiones_de_M%C3%A9xico). Las regiones y los estados que las conformaron fueron: 1. Región Noroeste (Baja California, Baja California Sur, Chihuahua, Durango, Sonora y Sinaloa); 2. Región Noroeste (Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas); 3. Región Oeste (Nayarit, Jalisco, Colima y Michoacán); 4. Región Este (Puebla, Tlaxcala, Hidalgo y Veracruz); 5. Región Centro-Norte (Aguascalientes, Guanajuato, San Luis Potosí, Zacatecas y Querétaro); 6. Región Centro-Sur (Morelos, Estado de México, Ciudad de México); 7. Región Suroeste (Guerrero, Oaxaca y Chiapas); 8. Región Sureste (Tabasco, Campeche, Quintana Roo y Yucatán).

Análisis estadístico

La prevalencia de asma se calculó al dividir a los pacientes con asma entre el total de niños y se estimó en la población con intervalos de confianza (IC) de Wald del 95% para una proporción. El cambio porcentual se calculó al comparar la prevalencia de algunas regiones con la prevalencia de asma nacional. Para identificar los factores asociados con la prevalencia de asma (variable dependiente) se llevó a cabo el análisis multivariado mediante regresión logística con las siguientes covariables independientes: región del país, género, grupo etario y resultado de la prueba rtRT-PCR-SARS-CoV-2. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p \leq 0.05$. para el análisis de los datos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics Version 23.0 software.

Consideraciones éticas

La investigación se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos enunciados en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registró un total de 1,048,576 sujetos a quienes se les realizó la prueba de detección de SARS-CoV-2. Del total inicial se excluyeron 188,703 casos por alguno de los criterios de exclusión citados. De esta forma, de 859,783 sujetos que acudieron a realizarse la prueba de rtRT-PCR, 35,899 (4.2%) correspondieron a niños y de éstos, 17,300 (48.2%) fueron mujeres.

La prevalencia global de asma fue 3.9%, principalmente en hombres (4.4 %) que en mujeres (3.4%), con una $p < 0.0001$.

Comparado con el grupo de 0 a 5 años, la razón de momios (RM) de la prevalencia de asma fue 1.86 veces mayor en el grupo etario de 6 a 12 años, y 1.66 veces en el grupo de 13 a 17 años. **Cuadro 1**

El **Cuadro 2** muestra la prevalencia de asma en niños, según la región geográfica. La prevalencia más baja se observó en el Suroeste (2.8%) y la más alta en el Sureste (6.8%). Al utilizar la prevalencia nacional de asma como punto de referencia, los momios de prevalencia fueron significativamente menores en la región Centro-Sur (RM = 0.80, $p = 0.0002$); los más altos se observaron en la región Noroeste (RM = 1.31, $p = 0.001$).

De acuerdo con el grupo etario, la prevalencia menor y mayor de asma en los niños de 0 a 5 años se observó en las regiones Centro-Sur (0.5%) y Sureste (1.5%), y en los niños de 6 a 12 años en las regiones Suroeste (0.9%) y Sureste (2.3%), respectivamente; de nueva cuenta, en el grupo de 13 a 17 años figuraron las regiones Suroeste (0.9%) y Sureste (3.0%).

Cuadro 3

Al estimar la prevalencia de asma a partir del resultado de la prueba de rtRT-PCR SARS-CoV-2 y la región geográfica, se encontró que en los niños con prueba positiva, de nuevo la región Sureste registró la mayor prevalencia (6.4%) y la Centro-Sur (2.5%) la menor. Por su parte, en los niños con prueba negativa, las regiones con mayor y menor prevalencia fueron la Sureste (7.3%) y Suroeste (3.0%), respectivamente.

Cuadro 4

Los modelos multivariados identificaron como factores asociados con la prevalencia de asma: residir en las regiones Noroeste y Sureste, de género masculino, y pertenecer a los grupos etarios de 6 a 12 años o de 13 a 17 años. En el lado opuesto, la prueba positiva para infección por SARS-CoV-2 resultó ser un factor protector. **Cuadro 5**

Cuadro 1. Prevalencia de asma en la población pediátrica de México de acuerdo con el grupo etario

Grupo etario*	n	%	IC 95%	RM	IC 95%	p
0 a 5 años, n = 12,413	330	2.7	2.4 - 2.9	1		
6 a 12 años, n = 10,921	529	4.8	4.4 - 5.2	1.86	1.62 - 2.19	< 0.0001
13 a 17 años, n = 12,565	545	4.3	4.0 - 4.7	1.66	1.44 - 1.91	< 0.0001

IC95%: intervalo de confianza de 95%; RM: razón de momios; * $p < 0.0001$ (comparación de los grupos etarios entre niños con y sin asma); N: total de la población pediátrica del grupo etario que acudió a la detección de COVID-19; n: pacientes con asma.

Cuadro 2. Prevalencia de asma en 35,899 niños, según la región geográfica

Región	n	%	IC 95%	RM	IC 95%	p
Noroeste, n = 3376	171	5.1	4.4 - 5.9	1.31	1.11 - 1.54	0.001
Noreste, n = 4505	161	3.6	3.1 - 4.2	.91	0.77 - 1.07	0.269
Oeste, n = 3408	131	3.8	3.2 - 4.5	.98	0.82 - 1.18	0.847
Este, n = 2510	101	4.0	3.3 - 4.9	1.03	0.83 - 1.26	0.778
Centro Norte, n = 6514	257	3.9	3.5 - 4.4	1.01	0.88 - 1.15	0.895
Centro Sur, n = 11,256	355	3.2	2.9 - 3.5	.80	0.71 - 0.90	0.0002
Suroeste, n = 1700	48	2.8	2.1 - 3.7	.72	0.53 - 0.95	0.024
Sureste, n = 2630	180	6.8	5.9 - 7.9	1.80	1.54 - 2.12	< 0.0001
Total, n = 35,899	1404	3.9	3.7 - 4.1	1	-	

IC95%: intervalo de confianza de 95%; RM: razón de momios; N: total de población pediátrica que acudió a detección de COVID-19; n: pacientes con asma.

Cuadro 3. Prevalencia de asma en niños, según la región geográfica y el grupo etario.

Región	0 a 5 años			6 a 12 años			13 a 17 años		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Noroeste, N = 3376	44	1.3	1.0 - 1.7	64	1.9	1.5 - 2.4	63	1.9	1.5 - 2.4
Noreste, N = 4505	38	0.8	0.6 - 1.2	59	1.3	1.0 - 1.7	64	1.4	1.1 - 1.8
Oeste, N = 3408	40	1.2	0.9 - 1.6	54	1.6	1.2 - 2.1	37	1.1	0.8 - 1.5
Este, N = 2510	27	1.1	0.8 - 1.3	33	1.3	0.9 - 1.8	41	1.6	1.2 - 2.2
Centro Norte, N = 6514	68	1.0	0.4 - 0.6	108	1.7	1.4 - 2.0	81	1.2	1.0 - 1.3
Centro Sur, N = 11,256	57	1.5	0.6 - 1.6	134	1.2	1.0 - 1.4	164	1.5	1.3 - 1.7
Suroeste, N = 1700	17	1.0	0.1 - 2.0	15	0.9	0.5 - 1.5	16	0.9	0.6 - 1.5
Sureste, N = 2630	39	1.5	1.1 - 2.0	62	2.3	1.8 - 3.0	79	3.0	2.4 - 3.7
Total, N = 35,899	330	0.9	0.8 - 1.0	529	1.5	1.4 - 1.6	545	1.5	1.4 - 1.6

IC95%: intervalo de confianza de 95%; RM: razón de momios; N: total de población pediátrica que acudió a detección de COVID-19; n: pacientes con asma; RM: razón de momios.

Cuadro 4. Prevalencia de asma en niños de acuerdo con la región geográfica y el resultado de la prueba rtRT-PCR SARS-CoV-2

Región	Positiva* N = 14207				Negativa* N = 21692			
	N	n	%	IC 95%	N	n	%	IC 95%
Noroeste	1278	51	4.0	3.0 - 5.2	2098	120	5.7	4.8 - 6.8
Noroeste	1476	47	3.2	2.4 - 4.2	3029	114	3.8	3.1 - 4.5
Oeste	811	27	3.3	2.3 - 4.8	2597	104	4.0	3.3 - 4.8
Este	945	29	3.1	2.1 - 4.4	1565	72	4.6	3.7 - 5.8
Centro-Norte	2286	81	3.5	2.8 - 4.4	4228	176	4.2	3.5 - 4.8
Centro-Sur	5295	133	2.5	2.2 - 3.0	5961	222	3.7	3.3 - 4.2
Suroeste	843	22	2.6	1.7 - 3.9	857	26	3.0	2.1 - 4.4
Sureste	1273	81	6.4	5.1 - 7.8	1357	99	7.3	6.0 - 8.8

* p < 0.0001 (comparación de las regiones entre positivos vs negativos); N: total de la población pediátrica por región con prueba rtPCR SARS-CoV-2 positiva o negativa; n: pacientes con asma; rtRT-PCR SARS-CoV-2: *Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction*; IC95%: intervalo de confianza de 95%.

DISCUSIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 ha impuesto todo tipo de retos y al mismo tiempo valiosas oportunidades. La información que el Sistema Nacional de Salud en México genera día con día permite ampliar la mirada epidemiológica hacia otros problemas de salud también relevantes. En ese sentido, nuestro estudio pone en perspectiva la variación geográfica de la prevalencia de asma en niños mexicanos. Dentro de los hallazgos más notables: los niños que residen en las regiones Noroeste o Sureste tienen mayor probabilidad de padecer asma, con incremento del 31 y 80% más alto que la prevalencia nacional, respectivamente.

Este es uno de los primeros estudios que analiza la variación geográfica de la prevalencia de asma en México en la población pediátrica durante la pandemia de COVID-19. Derivado de ello, dos regiones sobresalieron

con mayor prevalencia de asma, ambas ubicadas hacia las áreas peninsulares de México. Este suceso es trascendental, pues permite plantear la hipótesis: si el medio ambiente climatológico, la exposición a contaminantes y aeroalérgenos, entre otras condiciones, influyen en la variación de la prevalencia.

Un estudio previo mostró hallazgos similares a los nuestros en cuanto al predominio del asma en niños y adolescentes en las zonas Noroeste y Sureste;¹ sin embargo, señala que al no contar con más datos del resto de las regiones, se desconoce si el resultado es generalizable al resto del país. Las condiciones climatológicas en ambas regiones geográficas son diametralmente opuestas; mientras que en la región Noroeste el clima varía de muy seco a seco, en la Sureste va de cálido húmedo a cálido sub-húmedo, y esta situación hace poco probable que la humedad sea el

Cuadro 5. Análisis multivariado de factores asociados con asma en la población pediátrica

Variables	Modelo multivariado		
	RM	IC 95%	P
Región			
Sureste	1		
Centro-Sur	1.02	0.75 - 1.39	0.895
Noreste	1.12	0.81 - 1.56	0.489
Oeste	1.23	0.88 - 1.72	0.230
Centro-Norte	1.29	0.94 - 1.76	0.116
Este	1.33	0.94 - 1.89	0.111
Noreste	2.41	1.74 - 3.34	< 0.0001
Sureste	1.33	1.19 - 1.45	< 0.0001
Género			
Mujer	1		
Hombre	1.33	1.19 - 1.48	< 0.0001
Grupo etario			
0 a 5 años	1		
6 a 12 años	2.00	1.74 - 2.31	< 0.0001
13 a 17 años	1.89	1.64 - 2.17	< 0.0001
rtRT-PCR-SARS-CoV-2			
Negativa	1		
Positiva	0.69	0-61 - 0.78	< 0.0001

RM: razón de momios obtenida por regresión logística; IC95%: intervalo de confianza de 95%; rtRTPCR-SARS-CoV-2: *Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction*.

agente que explique las diferencias en la prevalencia de asma. Además, el clima en la región Suroeste es de tipo subhúmedo, similar a la región Sureste, y aun así la prevalencia de asma fue la más baja del país; un factor asociado con estas regiones son las altas temperaturas a lo largo del año; no obstante, un estudio efectuado en Inglaterra informó un decremento en la prevalencia de asma en las zonas donde la temperatura fue elevada;⁹ en ese mismo ensayo, las altas concentraciones de luz ultravioleta provocaron el mismo suceso.

Se ha observado que no es probable que las diferencias en las cifras de prevalencia se deban a la exposición a contaminantes aéreos. La Ciudad de México está ubicada en la región Centro-Sur, que en conjunto con el Estado de México y Morelos constituyen una de las zonas más densamente pobladas y contaminadas del mundo; a pesar de ello, la prevalencia de asma fue notoriamente menor comparada con en las regiones Noroeste y Sureste. Otros estudios han demostrado

que la exposición a contaminante aéreos durante el embarazo se asocia con mayor probabilidad de asma en los niños;¹⁰⁻¹¹ pero en el lado opuesto, tal parece que la exposición a contaminantes aéreos contribuye más consistentemente a un incremento en la utilización de los servicios médicos de los pacientes con asma.¹²⁻¹⁴ Una circunstancia que va emparejada con las condiciones geográficas y climáticas, y su posible influencia en la prevalencia de asma es la exposición a aeroalérgenos; los climas húmedos y cálidos favorecen el desarrollo de los ácaros del polvo casero, la exposición a sus alérgenos y sensibilización alérgica en sujetos genéticamente predispuestos, lo que puede provocar síntomas respiratorios.¹⁵ En México, la península de Yucatán se caracteriza por un clima húmedo y cálido que favorece la sensibilización alérgica a los ácaros del polvo casero;⁷ este factor puede explicar parcialmente por qué la prevalencia de asma fue mayor en la región Sureste, pero no advierte por qué resultó ser igualmente mayor en la región Noroeste, donde el clima es seco y cálido. Se requieren estudios adicionales que evalúen por qué la prevalencia de asma en niños muestra variaciones espaciales.

A lo largo de la vida también existe variación de la prevalencia de asma. En los hombres predomina hasta la adolescencia, y en las mujeres en la etapa adulta. Comparado con las niñas, nuestros resultados indican que los niños mostraron un 33% de incremento de la probabilidad de padecer asma. Otros estudios han demostrado hallazgos similares.¹⁶ Al respecto, existe evidencia del efecto protector de la testosterona en la respuesta inflamatoria alérgica.¹⁷⁻¹⁹

Incluso se ha observado que el género (hombres y mujeres) puede tener participación importante para propiciar un gradiente diferente de exposición a los alérgenos.²⁰ La falta de criterios clínicos uniformes para establecer el diagnóstico de asma en este grupo de edad puede tener otra explicación.²¹⁻²²

Otro resultado notorio fue la relación inversa encontrada entre el asma y la menor probabilidad de tener una prueba positiva de rtPCR-SARS-CoV-2. Este hallazgo, aunque extraño, no es nuevo. En los primeros reportes que surgieron en China, el asma o las enfermedades alérgicas no figuraron entre los motivos de comorbilidad que favorecían un cuadro severo de COVID-19,²³ incluso se ha relacionado con riesgo reducido de mortalidad por esta nueva enfermedad.²⁴ Aunque se han expuesto diferentes expli-

caciones, por ejemplo: control del asma, comportamiento del paciente durante la pandemia, función del sistema de salud de cada país y cambios colectivos implementados para prevenir la infección por SARS-CoV-2 (25), la relación entre asma y COVID-19 sigue discutiéndose.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran: 1) la forma en cómo se hizo el registro del asma, que al tratarse de una encuesta, puede provenir del auto-reporte del paciente pediátrico o de sus padres, incluso de la historia clínica que el médico tratante realizó al paciente, según sus síntomas sugerentes de COVID-19. Aunque lo anterior puede suponer un posible subregistro de los casos de asma, consideramos que el margen de error no debe ser significativo, debido a la cantidad importante de sujetos analizados. 2) Otras posibles limitaciones se desprenden de la falta de información complementaria para enriquecer el análisis: condiciones climáticas de la región de residencia, tamaño total de la población pediátrica en cada región, nivel socioeconómico de la familia del paciente pediátrico, cantidad de contaminantes aéreos en cada región y el desconocimiento de su procedencia de un entorno rural o urbano. Al carecer de esta información, no fue posible incorporarla en los modelos multivariados para analizar su repercusión como posibles factores asociados. 3) Además, debe recordarse la naturaleza transversal de nuestro análisis al interpretar las asociaciones encontradas. 4) Considerar que la regionalización de México se hizo con base en una propuesta no validada previamente; sin embargo, fue suficiente para responder claramente a nuestro objetivo.

Las principales fortalezas del estudio se centran en dos aspectos: 1) cantidad de sujetos analizados, y 2) representatividad de la población a nivel nacional, por tratarse prácticamente del censo de todos los sujetos pediátricos que acudieron a la detección de COVID-19. Una ventaja adicional de la información analizada fue la intención del registro de asma como motivo de comorbilidad.

CONCLUSIONES

Existe variación geográfica en la prevalencia de asma en niños, con marcada tendencia a ser mayor en los territorios peninsulares de México, específicamente en las regiones Noroeste y Sureste. Es importante identificar las diferencias regionales en la prevalencia de asma en niños, con la intención de planear estrate-

gias de atención médica y efectuar estudios encaminados a identificar estilos de vida o factores ambientales que promueven su expresión.

REFERENCIAS

1. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64: 476-83. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.106609>
2. Del-Rio-Navarro BE, Navarrete-Rodríguez EM, Berber A, Reyes-Noriega N, et al. The burden of asthma in an inner-city area: A historical review 10 years after ISAAC. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100092. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100092>
3. Hernández-Galdamez DR, González-Block MÁ, Romo-Dueñas DK, Lima-Morales R, et al. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Non-communicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. *Arch Med Res* 2020; 51: 683-9. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.003>
4. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol* 2020; 52: 93-98.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.08.005>
5. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 348-56. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-259OC>
6. Chipps BE, Haselkorn T, Rosén K, Mink DR, et al. Asthma Exacerbations and Triggers in Children in TENOR: Impact on Quality of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 169-76.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.027>
7. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, Shah-Hosseini K, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 20. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-20>
8. Razavi-Termeh SV, Sadeghi-Niaraki A, Choi SM. Asthma-prone areas modeling using a machine learning model. *Sci Rep* 2021; 11: 1912. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81147-1>
9. Cherrie MPC, Sarran C, Osborne NJ. Climatic factors are associated with asthma prevalence: An ecological study using English quality outcomes framework general practitioner practice data. *Sci Total Environ* 2021; 779: 146478. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146478>

10. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, et al. The impact of pre-natal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res* 2017; 159: 519-30. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.038>
11. Bettiol A, Gelain E, Milanese E, Asta F, et al. The first 1000 days of life: traffic-related air pollution and development of wheezing and asthma in childhood. A systematic review of birth cohort studies. *Environ Health* 2021; 20: 46. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00728-9>
12. Jo EJ, Choi MH, Kim CH, Won KM, et al. Patterns of medical care utilization according to environmental factors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Korean J Intern Med*. 2021; 36: 1146-56. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020>
13. Pini L, Giordani J, Concoreggi C, Zanardini E, et al. Effects of short-term exposure to particulate matter on emergency department admission and hospitalization for asthma exacerbations in Brescia district. *J Asthma* 2021; 1-8. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1929310>
14. Vu BN, Tapia V, Ebelt S, Gonzales GF, et al. The association between asthma emergency department visits and satellite-derived PM2.5 in Lima, Peru. *Environ Res* 2021; 199: 111226. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111226>
15. Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House Dust Mite Allergy Under Changing Environments. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11: 450-69. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.4.450>
16. Banta JE, Ramadan M, Alhusseini N, Aloraini K, et al. Socio-demographics and asthma prevalence, management, and outcomes among children 1-11 years of age in California. *Glob Health Res Policy* 2021; 6: 17. <https://doi.org/10.1186/s41256-021-00199-y>
17. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Arbes SJ, et al. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 308-13. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.08.003>
18. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenham A, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762-9. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x>
19. Laffont S, Blanquart E, Savignac M, Cénac C, et al. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 2017; 214: 1581-92. <https://doi.org/10.1084/jem.20161807>
20. Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, Burge H, et al. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 961-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2103044>
21. Kaplan A, Hardjojo A, Yu S, Price D. Asthma Across Age: Insights From Primary Care. *Front Pediatr* 2019; 7: 162. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00162>
22. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
23. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41: 145-151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
24. Shi L, Xu J, Xiao W, Wang Y, et al. Asthma in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 524-34. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.02.013>
25. Franco PA, Jezler S, Cruz AA. Is asthma a risk factor for coronavirus disease-2019 worse outcomes? The answer is no, but... *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21: 223-8. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000734>