



TRABAJO DE FIN DE GRADO

**INFLUENCIA DE LA DIETA MATERNA  
DURANTE EL EMBARAZO EN EL  
DESARROLLO DE PROBLEMAS  
RESPIRATORIOS Y ALERGIA EN LA  
INFANCIA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Facultad Ciencias de la Salud. Grado en Medicina

Curso académico 2020-2021

**Autora:** Empar Peiró García

**Tutora:** Paula Carrasco Espí

En Castellón, 3 de mayo de 2022

## **ÍNDICE**

- 1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR**
- 2. RESUMEN**
- 3. ABSTRACT**
- 4. EXTENDED SUMMARY**
- 5. INTRODUCCIÓN**
- 6. OBJETIVOS**
- 7. MATERIAL Y MÉTODOS**
  - 7.1. Estrategia de búsqueda**
  - 7.2. Criterios de elegibilidad**
  - 7.3. Extracción de datos**
  - 7.4. Evaluación del sesgo**
  - 7.5. Análisis estadístico**
- 8. RESULTADOS**
  - 8.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios**
  - 8.2. Características de la población y tipo de estudios**
  - 8.3. Características de la evaluación de la calidad de dieta y de los problemas respiratorios y de alergia.**
  - 8.4. Síntesis cualitativa de los resultados**
  - 8.5. Síntesis cuantitativa de los resultados**
  - 8.6 Análisis del riesgo de sesgo**
- 9. DISCUSIÓN**
- 10. CONCLUSIÓN**
- 11. BIBLIOGRAFÍA**
- 12. ANEXOS**

## 1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



### TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

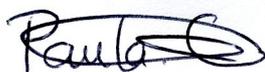
EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** INFLUENCIA DE LA DIETA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO EN EL DESARROLLO DE PROBLEMAS RESPIRATORIOS Y ALERGIA EN LA INFANCIA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**ALUMNO/A:** EMPAR PEIRÓ GARCÍA

**DNI:** 35607532-J

**PROFESOR/A TUTOR/A:** PAULA CARRASCO ESPI



Fdo (Tutor/a): .....

## 2. RESUMEN

**Introducción:** La alergia y los problemas respiratorios en los niños constituyen un gran problema mundial. Existe evidencia del efecto de la ingesta de ciertos nutrientes en el embarazo sobre la salud respiratoria de la descendencia, pero los resultados son inconsistentes en cuanto al efecto de patrones dietéticos globales.

**Objetivos:** Analizar la asociación entre la calidad de la dieta materna durante el embarazo medida a partir de índices definidos *a priori* y patrones dietéticos establecidos *a posteriori* y problemas respiratorios y alergia en la descendencia.

**Metodología:** Se efectuó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Scopus eligiendo estudios mediante criterios de inclusión. Para sintetizar los resultados se elaboró una tabla de extracción de datos; así como una evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta NOS. Se realizó un metaanálisis mediante un modelo de efectos aleatorios.

**Resultados:** Se incluyó 16 artículos, 12 de cohortes prospectivas y 4 transversales, y 5 en el metaanálisis (n=18381 parejas de madres-hijos). La calidad de la dieta fue evaluada mediante índices *a priori* y *a posteriori*. Se observó un efecto protector de adherencia a la dieta mediterránea frente al desarrollo de sibilancias, aunque no se alcanzó la significación estadística (OR:0,81 IC95% 0,64-1,02). La edad del niño y el tipo de diseño no parecieron influir. Tampoco se encontró evidencia clara con respecto a otros problemas respiratorios y de alergia. Los estudios que utilizaron índices basados en guías nacionales fueron escasos y no es posible establecer su efecto sobre la salud respiratoria del niño. El potencial inflamatorio de la dieta mostró asociación con mayor de riesgo de asma y la función pulmonar en la infancia, aunque los estudios son escasos. Los patrones dietéticos *a posteriori* estudiados mostraron gran diversidad en el número y tipo de ítems. Los patrones “Western”, “SfN”, “Plant-based”, “Balanced” mostraron asociación con problemas respiratorios, aunque no se observa consistencia entre estudios.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos no establecen una clara asociación entre la calidad de la dieta durante el embarazo y el desarrollo de problemas respiratorios y de alergia en la infancia. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución debido a la heterogeneidad de los estudios.

**Palabras clave:** dieta mediterránea, calidad de la dieta, grado inflamatorio, patrón dietético, problemas respiratorios y alergia

### 3. ABSTRACT

**Introduction:** Allergy and respiratory problems in children constitute a major worldwide problem. There is evidence of the effect of the intake of certain nutrients in pregnancy on the respiratory health of the offspring, but the results are inconsistent about the effect of global dietary patterns.

**Objectives:** To analyze the association between the quality of maternal diet during pregnancy, measured by *a priori* defined index and *a posteriori* established dietary patterns, and respiratory problems and allergy in the offspring.

**Methodology:** A literature search was carried out in PubMed and Scopus, selecting studies according to inclusion criteria. To synthesize the results, a data extraction table was prepared, as well as an assessment of the risk of bias using the NOS tool. A meta-analysis was performed using a random-effects model.

**Results:** Sixteen articles were included, 12 prospective cohorts and 4 cross-sectional, and 5 in the meta-analysis (n=18381 mother-child pairs). Diet quality was assessed by *a priori* and *a posteriori* index. A protective effect of adherence to the Mediterranean diet against the development of wheezing was observed, although statistical significance was not reached (OR:0.81 CI95% 0.64-1.02). The age of the child and the type of design did not seem to influence. Nor was clear evidence found with respect to other respiratory and allergy problems. Studies using index based on national guidelines were scarce and it is not possible to establish their effect on the respiratory health of the child. The inflammatory potential of the diet was shown to be associated with increased risk of asthma and lung function in childhood, although studies are scarce. The *a posteriori* dietary patterns studied showed great diversity in the number and type of items. The "Western", "SfN", "Plant-based", "Balanced" patterns showed association with respiratory problems, although there is no consistency between studies.

**Conclusion:** The results obtained do not establish a clear association between diet quality during pregnancy and the development of respiratory and allergy problems in childhood. However, these results should be interpreted with caution due to the heterogeneity of the studies.

**Key words:** Mediterranean diet, diet quality, inflammatory grade, dietary pattern, respiratory problems and allergy.

#### 4. EXTENDED SUMMARY

**Introduction:** The influence of maternal diet on the development of respiratory problems and allergy has been demonstrated in numerous studies. Until now, these studies analyzed the diet taking into account only the consumption of specific foods or supplementation, without taking into account the diet as a whole.

To establish diet as a whole as an exposure variable, two different mechanisms are used: on the one hand, questionnaires known as *a priori* that are based on predefined index and *a posteriori* that establish dietary patterns according to the main foods consumed by the population under study.

Within the *a priori* there are scales for measuring adherence to the Mediterranean diet, the quality of the diet according to national guidelines or the inflammatory grade of the diet. But the problem with them is that many are not adapted to pregnant women.

As for the *a posteriori*, as they are made according to the specific consumption of a population, are specific to the population from which they are calculated.

Apart from the problem of the heterogeneity of the dietary assessment scales, there are also differences in the time of measurement, since the studies published so far differ greatly.

As for the outcome variables, there are also contradictions as to their relationship with maternal diet, especially in the case of wheezing or asthma.

It is therefore necessary to carry out a systematic review to analyze the association of the index defined *a priori* and *a posteriori* with respiratory problems and allergy in children.

**Objectives:** To analyze the association between the quality of maternal diet during pregnancy measured from *a priori* defined indices and *a posteriori* established dietary patterns and respiratory and allergy problems (wheezing, asthma, eczema, rhinitis and atopy) in the offspring during childhood. To further study the characteristics of these indices and patterns.

From these data, to evaluate the association between adherence to the Mediterranean diet and the quality of the diet during pregnancy, measured by indices, with the development of respiratory problems and allergy in children. As well as to evaluate the association between dietary patterns, obtained through principal component or factorial studies, with the development of these same pathologies in children.

**Methods:** from November 2021 to January 2022, a systematic literature search was performed in PubMed and Scopus databases. Keywords were established based on terms related to the variables of interest such as: "diet pattern", "healthy eating index", "pregnant women" "offspring", "asthma", "eczema", "rhinitis", "wheez", "atopy" in order to be more exhaustive in the search.

We added studies that met the inclusion criteria we had established: human studies, studies with an observational design, studies whose language of publication was English and/or Spanish, studies that had the full and original text and studies that had a record of the diet during the gestational period. The following were excluded: studies not carried out in humans, ex-vivo studies, studies with some type of intervention at the beginning, systematic reviews, opinion articles, conferences, expert opinion, letters to the editor, as well as those articles that studied the effect of specific foods or supplements. Next, a data extraction table was prepared in which the following data were analyzed for each study: author, year of publication, country of development, type of design, description of the samples of mothers and children, exposure variable, its assessment scales and time of exposure, method of measurement of the outcome variable, main results and statistical analysis and adjustment variables. Subsequently, the NOS scale was used to assess the risk of bias of all studies. A meta-analysis was carried out using a random effects model.

**Results:** Twelve prospective cohort and four cross-sectional studies, conducted between 1991 and 2020, were evaluated. In total, 38924 mother-child pairs recruited in Europe, America and Asia were evaluated.

With respect to the studies analyzing a priori indices, one of the exposures evaluated was adherence to the Mediterranean diet, which was studied in 9 articles. The “MedDiet Score” of *Trichopoulou A et al.* and that of *Psaltopoulou et al.* were used as assessment scales, the former being the best adapted to pregnancy by eliminating alcohol and including dairy products. A protective effect of adherence to the Mediterranean diet against the development of wheezing was observed although statistical significance was not reached (OR:0.81 CI95% 0.64-1.02). The age of the child and the type of design did not seem to have an influence. There was also no clear evidence regarding other respiratory and allergy problems.

Another exposure variable in this group was diet quality. For this purpose, several national dietary guidelines were used, such as the “HEI” (American), “AHEI-P” (American adapted for pregnant women) and a Dutch one. With respect to their

association with the outcome variables, a protective effect against asthma was only observed in the case of the study using the "HEI" scale.

The last variable included in this group was the inflammatory degree of the diet, which was studied equally in the two studies using the "Dietary Inflammatory Index". As for its association with the outcome variables, it was only possible to establish in one article that it was a risk factor for lung function.

Finally, as for the *a posteriori* studies, dietary patterns established by means of different CFCAs were analyzed and therefore, these patterns are different from each other. Even so, it is noteworthy that two of the studies reported a beneficial effect of the "Western" pattern with respect to the development of eczema and wheezing. Furthermore, in a study stratified by ethnicity, it was established that in Europeans the "Balanced" pattern was a risk factor for the development of eczema while the "Plant-Based" was a protective factor. At the same time, another study indicated that the "SfN" pattern was protective against atopy.

**Conclusions:** from the systematic review of the 16 studies, it was not possible to establish a clear association between the quality of the diet during pregnancy and the development of respiratory problems and allergy in childhood.

Of the *a priori* index used to evaluate adherence to the Mediterranean diet, there are many differences in the items used, so that they cannot be compared with each other, the *Trichopolou et al.* index being the best adapted to pregnancy. As for the associations with allergy and respiratory problems, none could be established with adherence to the Mediterranean diet due to the heterogeneity of the studies. For the same reason, there is also no conclusive data regarding diet quality.

As for the index that measure diet quality, as they were carried out in different countries, they also differ greatly among them and only two are adapted to pregnancy ("AHEI-P" and the Dutch guidelines). In this case there is no conclusive data regarding the association with these pathologies due to the differences in the measurement.

On the other hand, the same index has been used to evaluate the inflammatory degree of the diet. In this case, a risk effect with pulmonary function has been observed, but this should be studied in depth due to the small number of studies.

As for the *a posteriori* patterns, a great diversity has arisen, since each CFA analyzed different items and therefore they cannot be equated and their results cannot be extrapolated.

## 5. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad que conlleva un gran problema de salud a nivel mundial. Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas pasando a estar presente en más de 350 millones de personas en todo el mundo (1). El auge de esta enfermedad es cada vez mayor, debido a la adquisición de un estilo de vida occidental más urbanizado por parte de los países desarrollados (2). Junto con el asma, las alergias y otras enfermedades respiratorias están cobrando importancia en los últimos tiempos debido al gran coste sanitario que conllevan, a parte de los problemas de salud que provocan tanto en los niños como en los adultos (3).

El asma es una enfermedad compleja y multifactorial que se caracteriza por la presencia de una inflamación crónica de las vías respiratorias que cursa con una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible (4–7). Con frecuencia, el asma asocia sibilancias, signo caracterizado por ser un sonido brillante y silbante que se produce al paso del aire por una vía respiratoria estrechada por el acúmulo de mucosidad o la inflamación. (8)

La atopia se define como una respuesta exagerada del sistema inmunitario mediada por IgE que tiene como resultado una reacción de hipersensibilidad tipo I. Mientras que la alergia se define como cualquier respuesta inmunitaria exagerada frente a un antígeno extraño, independientemente del mecanismo que lo genere. Por tanto, todos los trastornos atópicos se consideran alergias, pero no todas las alergias son atópicas (7,9).

Por último, cabe destacar que un aspecto fundamental para la evaluación y seguimiento de las enfermedades respiratorias y alérgicas en los niños es la medición de la función pulmonar, ya que su interpretación junto a otros síntomas y signos proporciona una información objetiva vital para la toma de decisiones. (10)

Dentro de la etiología de estas enfermedades se sabe que existe un importante componente genético, pero la interacción de este con la exposición a factores de riesgo durante el desarrollo embriológico es lo que mayor importancia cobra a la hora de desarrollar estas patologías (2,3). Por tanto, son los factores ambientales quienes más influyen en la aparición de estas enfermedades y dentro de estos, la dieta materna durante la gestación juega un papel protagonista (3,11,12).

La mayor parte de la organogénesis de los sistemas respiratorios e inmunitarios tiene lugar en el útero materno (13). Como bien explica la teoría de la programación o hipótesis de Barker, eventos adversos durante el embarazo, tales como malnutrición, infecciones o tabaquismo pueden generar problemas de crecimiento, alteraciones fisiológicas y/o metabólicas en los fetos (14,15).

Se ha comprobado que el patrón alimenticio de la madre durante el embarazo influye en el desarrollo de las vías respiratorias en el feto, así como el desarrollo del sistema de defensa corporal (16). Existen estudios que han comprobado cómo una dieta no óptima altera los sistemas inmune innato y adaptativo de los fetos. Esto es debido a que la malnutrición promueve una acción excesiva de las células T colaboradoras frente a los alérgenos que en otro ser serían inocuos; así como el aumento de los linfocitos Th2 (T helper 2) los cuales promueven el inicio de la respuesta alérgica y asmática (3,12,13,17).

Debido a todo este conocimiento, hasta el momento sólo existen varios estudios que muestran la relación entre la ingesta de ciertos alimentos en concreto como: nueces, manzanas, grasas de pescado o vitamina D (11,12,16,18–20) o grupos concretos de alimentos en el desarrollo de alergia y otras enfermedades respiratorias (12,18,19). Al mismo tiempo, existen otros estudios que se basan en relacionar el desarrollo de estas enfermedades en función del momento del embarazo en el que se incluyeron ciertos alimentos (21). También existe mucha evidencia de la relación de la suplementación alimenticia con antioxidantes o aceites y el desarrollo de estas enfermedades; pero no de cómo influye la dieta materna en todo su conjunto y sin la acción de esta suplementación (22,23). Además, los estudios que hablan del efecto de los antioxidantes y aceites que existen en la literatura son contradictorios entre ellos, ya que unos hablan del beneficio que tienen sobre el desarrollo de estas enfermedades respiratorias; y otros por el contrario afirman que son perjudiciales (24–26).

El problema que surge con estos estudios es que no tienen en cuenta los posibles efectos sinérgicos o antagonistas, es decir, el efecto de la posible interacción que puede existir entre alimentos y nutrientes sobre la salud, de modo, que actualmente, se está dando valor al estudio de combinaciones de alimentos y nutrientes que representan un patrón dietético global. Además, este enfoque basado en patrones dietéticos completos presenta una serie de ventajas, como que evita el problema de la confusión por aspectos

específicos de la dieta, aumenta la potencia estadística, ya que el efecto de un solo de un solo nutriente es muy pequeño, y evita los problemas estadísticos asociados con la colinealidad y las pruebas múltiples. Por lo tanto, el uso de los patrones dietéticos globales tiene el potencial de conducir a una mejor comprensión de la relación entre la dieta y la enfermedad (27–30).

El término calidad de la dieta se refiere a la adecuación de los nutrientes o valor nutricional de un patrón dietético en su conjunto (31). Los principales métodos que existen para medir la calidad de la dieta de la población son a priori o a posteriori, es decir, mediante la construcción a priori de un índice de calidad de dieta basado en algoritmos predefinidos para cuantificar los alimentos y la ingesta de nutrientes en relación con las recomendaciones nutricionales. Se asigna una puntuación a cada alimento o nutriente y se calcula una puntuación total. Cuanto mayor sea la puntuación, mayor será la adherencia al patrón dietético predefinido. Las puntuaciones a posteriori se derivan de técnicas estadísticas como el análisis de factores, clústeres o el análisis de componentes principales y, por lo tanto, son específicas de la población de la que se calculan (32).

La mayoría de los estudios analizan la dieta a partir de cuestionarios cumplimentados por las madres donde se estudia la frecuencia de consumo de ciertos alimentos, los conocidos cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos CFCA (33–36). En los diversos CFCA cada creador selecciona qué tipo de alimento se evalúa, así como el tamaño de las porciones y la frecuencia de tiempo de consumo, por lo que, cada cuestionario difiere entre estudios.

A partir de la información recogida en el CFCA se calculan los diferentes índices. Los más empleados son los que evalúan la adherencia a la dieta mediterránea como el *Mediterranean Diet Score* que clasifica la adherencia en alta o baja en función del consumo de los alimentos principales de este patrón dietético: aceite de oliva, frutos secos, fruta, verdura y pescado o los índices basados en guías dietéticas nacionales como el *Healthy eating index (HEI)* basado en las guías americanas y validado internacionalmente (37). Recientemente, han surgido nuevos índices que evalúan propiedades específicas como el *Diet inflammatory Index (DII) Score* que se desarrolló para estimar el potencial inflamatorio de la dieta y está dando resultados relevantes (38).

Estos índices están creados para población adulta general, aunque algunos se han adaptado a población de embarazadas, eliminando el consumo de alcohol y añadiendo el consumo de suplementos dietéticos pero no en todos los casos, siendo inconsistentes entre estudios. Tampoco se tienen en cuenta otros aspectos como las recomendaciones de la limitación del consumo de azúcares que se promueve desde las consultas ginecológicas. Así pues, en el momento actual, no existe un consenso acerca cual es el índice más adecuado para la valoración de la calidad de la dieta durante el embarazo. Los índices o escalas de valoración de la dieta materna durante el embarazo que existen en la literatura no son firmes y en cada estudio se emplean unos diferentes. También, con respecto a los diferentes patrones alimentarios *a posteriori* que son evaluados por algunos estudios, no existe consenso a la hora de establecer las características de dichos patrones, y por tanto, cada artículo los define de una manera desigual en base a la población estudiada (39–42).

Otro aspecto importante, es que no se conoce con certeza en qué momento del embarazo la calidad de la dieta de la madre podría tener un mayor impacto en el desarrollo del de la función pulmonar y el sistema inmune. Por ello es importante la cantidad de mediciones y el momento de la medición de la dieta durante el embarazo, ya que una medición inadecuada podría no reflejar la alimentación en conjunto durante todo el proceso de la gestación y podría medirse la dieta en momentos que no son clave para el desarrollo de la función pulmonar y el sistema inmune (27–30).

Estos aspectos han sido puestos de manifiesto en diversas revisiones sistemáticas centradas en evaluar la asociación entre la calidad de la dieta materna durante el embarazo y diversos aspectos de la salud en la descendencia como los problemas respiratorios y de alergia. *Beckhaus et al* (43) concluyeron que existían pruebas inconsistentes o no significativas de la evidencia de una asociación entre los patrones dietéticos maternos durante el embarazo y el asma u otras enfermedades atópicas en la infancia. Al mismo tiempo, en una revisión donde se analiza la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea durante el embarazo y el desarrollo problema respiratorios y de alergias, se observó una asociación entre una alta adherencia a la dieta mediterránea y un menor riesgo de sibilancias al año de edad, pero no se encontró asociación con el asma. (44). Ello pone de manifiesto también la importancia de la edad del niño en el momento de la medición de los problemas respiratorios y alérgicos. Sin embargo, existe poca evidencia del efecto de la adherencia de la dieta mediterránea

durante el embarazo a edades más avanzadas en la infancia y de otros patrones dietéticos menos estudiados. (45,46) Por último, debido al creciente aumento de la importancia del correcto estilo de vida, la adherencia a la dieta mediterránea o a la moda cada vez más presente del “real fooding” (movimiento social que promueve la alimentación basada en comida no procesada: frutas, verduras y legumbres sobre todo; dejando a un lado los azúcares y harinas refinadas, así como los aditivos) es de interés el análisis de la influencia de estos nuevos estilos de vida en el desarrollo correcto de la descendencia (47).

Por lo tanto, dado que se han publicado nuevos estudios que podrían aportar nueva evidencia, el objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática acerca de la asociación de la calidad de la dieta medida a partir de índices definidos *a priori* y patrones dietéticos establecidos *a posteriori* y problemas respiratorios y de alergia (sibilancias, asma, eczema, rinitis y atopia) en la infancia.

## 6. OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

Analizar la asociación entre la calidad de la dieta materna durante el embarazo medida a partir de índices definidos *a priori* y patrones dietéticos establecidos *a posteriori* y problemas respiratorios y de alergia (sibilancias, asma, eczema, rinitis y atopia) en la descendencia durante la infancia.

### **Objetivos específicos:**

- Describir las características de los índices y patrones de dietéticos empleados para estudiar la asociación entre la calidad de la dieta materna durante el embarazo y problemas respiratorios y de alergia (sibilancias, asma, eczema, rinitis y atopia) en la infancia.
- Evaluar la asociación de adherencia a la dieta mediterránea durante el embarazo y el desarrollo de problemas respiratorios y de alergia (sibilancias, asma, eczema, rinitis y atopia) en la infancia.
- Evaluar la asociación entre la calidad de dieta evaluados a partir de índices basados en guías dietéticas nacionales durante el embarazo y su asociación con

el desarrollo de problemas respiratorios, y de alergia (sibilancias, asma, eczema, rinitis y atopia) en la infancia.

- Evaluar la asociación entre la calidad de la dieta durante el embarazo a partir de índices basados en evaluar propiedades específicas de la dieta y su asociación con el desarrollo de problemas respiratorios, y de alergia (sibilancias, asma, eczema, rinitis y atopia) en la infancia.
- Comparar los patrones dietéticos obtenidos *a posteriori* en las diferentes poblaciones y evaluar su asociación con el desarrollo de problemas respiratorios, y de alergia (sibilancias, asma, eczema, rinitis y atopia) en la infancia.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

Con la finalidad de cumplir los objetivos establecidos en este estudio se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la evidencia científica actual sobre la asociación entre la calidad de la dieta materna durante el embarazo y el posterior desarrollo de alergia, asma y otros problemas respiratorios en la descendencia, siguiendo las recomendaciones establecidas en la declaración PRISMA 2020 (ANEXO I) (48)

### 7.1. Estrategia de búsqueda:

Para realizar la presente revisión se realizó una búsqueda exhaustiva de todos los artículos científicos publicados en la base de datos de MEDLINE, vía PubMed, y en la base de datos de Scopus. La búsqueda se realizó entre noviembre de 2021 y enero de 2022.

Al inicio se establecieron las palabras clave basadas en términos relacionados con las variables de interés.

En el caso de la base de datos PubMed, se emplearon términos MeSH (Medical Subjects Headings) identificados en el tesoro de MEDLINE. Para realizar una búsqueda más exhaustiva, se emplearon tanto en el texto libre, así como en el título o el abstract (campo *Title/Abstract*), tanto las palabras clave con los términos MeSH identificados como las palabras clave sin términos MeSH. Además, en la estrategia de búsqueda de PubMed se utilizaron términos truncados mediante el uso del asterisco (\*) con el fin de encontrar todos los derivados del término al que se adhirió.

En el caso de la base de datos Scopus, se combinaron las palabras clave de las variables de interés y se buscaron en el título y en el abstract de los artículos científicos (campo *TITLE-ABS-KEY*).

Desde el inicio se planteó una estrategia de búsqueda amplia evitando la aplicación de ningún filtro con el objetivo de obtener cualquier tipo de relación entre la calidad de la dieta materna durante el embarazo con el desarrollo de problemas respiratorios en los niños.

Se utilizaron, tanto la base de datos PubMed como la de Scopus, cuatro bloques diferentes dentro de la búsqueda, cada uno de los cuales incluía los términos clave de un mismo elemento de la búsqueda. El primer bloque comprendía términos relacionados con la variable exposición (dieta materna); el segundo bloque abarcaba el tiempo durante el cual se analiza esa exposición (el embarazo); el tercer bloque contiene los términos relacionados con la población de estudio (niños); el tercer bloque incluía los términos relacionados con las enfermedades a estudiar (asma, sibilancias y problemas alérgicos).

Para llevar a cabo la combinación de estos cuatro bloques se usaron operadores booleanos: OR y AND. El operador OR se utilizó para unir los términos incluidos dentro de un mismo bloque. Posteriormente, se combinaron los diferentes bloques con el operador AND.

Por último, para incorporar el máximo número posible de artículos de interés, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos, no obteniéndose ningún artículo nuevo para añadir a la revisión.

**Tabla 1.** Descripción de las búsquedas con PubMed y Scopus

<b>Base de datos</b>	<b>Descripción de la búsqueda</b>	<b>Número de artículos</b>
<b>Pubmed</b>	<b>Bloque 1 (#1)</b> ("diet"[Title/Abstract] OR "nutrition"[Title/Abstract] OR "nutrition assessment"[MeSH Terms] OR "dietary pattern"[Title/Abstract] OR "healthy eating index"[Title/Abstract])	1.045.111
	<b>Bloque 2 (#2)</b> ("pregnant women"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[MeSH	1.255.354

	<p>Terms] OR "maternal"[Title/Abstract] OR "prenatal"[Title/Abstract] OR "perinatal"[Title/Abstract] OR "gestation*"[Title/Abstract] OR "pregnan*"[Title/Abstract])</p> <p><b>Bloque 3 (#3)</b>  ("child"[MeSH Terms] OR "child*"[Title/Abstract] OR "infant"[MeSH Terms] OR "infan*"[Title/Abstract] OR "neonate*"[Title/Abstract] OR "newborn"[Title/Abstract] OR "toddler"[Title/Abstract] OR "offspring"[Title/Abstract] OR "pediatric"[Title/Abstract])</p> <p><b>Bloque 4 (#4)</b>  ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[Title/Abstract] OR "eczema"[MeSH Terms] OR "eczema"[Title/Abstract] OR "rhinitis"[MeSH Terms] OR "rhinitis"[Title/Abstract] OR "dermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[Title/Abstract] OR "wheez*"[Title/Abstract] OR "atopy"[Title/Abstract])</p> <p><b>Búsqueda final (#1 AND #2 AND #3 AND #4)</b>  ("diet"[Title/Abstract] OR "nutrition"[Title/Abstract] OR "nutrition assessment"[MeSH Terms] OR "dietary pattern"[Title/Abstract] OR "healthy eating index"[Title/Abstract]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child*"[Title/Abstract] OR "infant"[MeSH Terms] OR "infan*"[Title/Abstract] OR "neonate*"[Title/Abstract] OR "newborn"[Title/Abstract] OR "toddler"[Title/Abstract] OR "offspring"[Title/Abstract] OR "pediatric"[Title/Abstract]) AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[Title/Abstract] OR "eczema"[MeSH Terms] OR "eczema"[Title/Abstract] OR "rhinitis"[MeSH Terms] OR "rhinitis"[Title/Abstract] OR "dermatitis"[MeSH Terms] OR "dermatitis"[Title/Abstract] OR "wheez*"[Title/Abstract] OR "atopy"[Title/Abstract]) AND ("pregnant women"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[MeSH Terms] OR "maternal"[Title/Abstract] OR "prenatal"[Title/Abstract] OR "perinatal"[Title/Abstract] OR "gestation*"[Title/Abstract] OR "pregnan*"[Title/Abstract])</p>	<p>3.296.785</p> <p>357.228</p> <p>557</p>
<p><b>Scopus</b></p>	<p><b>Bloque 1 (#1)</b>  (( TITLE-ABS-KEY ( diet ) OR TITLE-ABS-KEY ( nutrition ) OR TITLE-ABS-KEY ( "dietary pattern" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "healthy eating index" ) )</p> <p><b>Bloque 2 (#2)</b>  ((TITLE-ABS-KEY ( pregnan* ) OR TITLE-ABS-KEY ( maternal ) OR TITLE-ABS-KEY ( prenatal ) OR TITLE-ABS-KEY ( perinatal ) OR TITLE-ABS-KEY ( gestation* ) ) )</p>	<p>2.432.980</p> <p>1.565.066</p>

	<p><b>Bloque 3 (#3)</b>  ((TITLE-ABS-KEY ( child* ) OR TITLE-ABS-KEY ( infant* ) OR TITLE-ABS-KEY ( neonate* ) OR TITLE-ABS-KEY ( newborn ) OR TITLE-ABS-KEY ( toddler ) OR TITLE-ABS-KEY ( offspring ) OR TITLE-ABS-KEY ( pediatric )))</p> <p><b>Bloque 4 (#4)</b>  (( TITLE-ABS-KEY ( asthma ) OR TITLE-ABS-KEY ( eczema ) OR TITLE-ABS-KEY ( rhinitis ) OR TITLE-ABS-KEY ( dermatitis ) OR TITLE-ABS-KEY ( wheez* ) OR TITLE-ABS-KEY ( atopy )))</p> <p><b>Búsqueda final (#1 AND #2 AND #3 AND #4)</b>  ( ( TITLE-ABS-KEY ( pregnan* ) OR TITLE-ABS-KEY ( maternal ) OR TITLE-ABS-KEY ( prenatal ) OR TITLE-ABS-KEY ( perinatal ) OR TITLE-ABS-KEY ( gestation* ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( diet ) OR TITLE-ABS-KEY ( nutrition ) OR TITLE-ABS-KEY ( "dietary pattern" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "healthy eating index" ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( child* ) OR TITLE-ABS-KEY ( infant* ) OR TITLE-ABS-KEY ( neonate* ) OR TITLE-ABS-KEY ( newborn ) OR TITLE-ABS-KEY ( toddler ) OR TITLE-ABS-KEY ( offspring ) OR TITLE-ABS-KEY ( pediatric ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( asthma ) OR TITLE-ABS-KEY ( eczema ) OR TITLE-ABS-KEY ( rhinitis ) OR TITLE-ABS-KEY ( dermatitis ) OR TITLE-ABS-KEY ( wheez* ) OR TITLE-ABS-KEY ( atopy ) ) ) )</p>	<p>4.465.321</p> <p>489.848</p> <p>1511</p>
--	---	---

## 7.2. Criterios de elegibilidad

Se llevó a cabo una selección de los estudios más apropiados y relevantes para esta revisión con el fin de que cumplieran los objetivos propuestos en este estudio. Para este propósito, se establecieron una serie de criterios de elegibilidad, que pueden encontrarse en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>-Artículos científicos que se ajusten a los objetivos: estudios que analicen la relación entre la dieta materna durante el embarazo y desarrollo de problemas respiratorios y alergia en el niño.</p> <p>-Estudios realizados en humanos</p> <p>-Estudios que contengan un diseño observacional: estudios observacionales, cohortes, casos y controles, transversales.</p> <p>-Artículos cuyo idioma de publicación sea inglés y/o español.</p> <p>-Artículos en texto completo y original</p> <p>-Estudios utilicen patrones <i>a priori</i> o <i>a posteriori</i> para evaluar la dieta durante el periodo gestacional</p>	<p>-Estudios no realizados en humanos</p> <p>-Estudios ex-vivo</p> <p>-Estudios con algún tipo de intervención al inicio del estudio</p> <p>-Revisiones sistemáticas, artículos de opinión, conferencias, opinión de expertos, cartas al editor.</p> <p>-Artículos de estudien el efecto de alimentos en concreto o suplementos</p>

### 7.3.Extracción de datos

Tras finalizar la selección de los artículos, se obtuvo la información necesaria de los estudios seleccionados y se elaboró una tabla estandarizada donde se agrupa toda esta información, Tabla 3. Se extrajeron los siguientes datos de cada uno de los estudios:

- **Autor principal**
- **Año de publicación**
- **País de desarrollo del estudio**
- **Tipo de diseño del estudio:** estudio de cohorte prospectivo o transversal.
- **Descripción de la muestra (madres):** tamaño de la muestra, lugar y momento del reclutamiento.
- **Descripción de la muestra (niños):** tamaño de la muestra, porcentaje de la muestra que pertenece a cada sexo y la edad de la evaluación.
- **Exposición:** adherencia a la dieta mediterránea, calidad de la dieta basado en guía dietéticas nacionales, tipo de dieta en función de propiedades específicas (inflamatoria) y patrones alimentarios.

- **Escalas de valoración de la exposición:** índices de adherencia a la dieta mediterránea, escalas de calidad basadas en guías dietéticas nacionales, índices basados en propiedades específicas (inflamatoria), cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos y análisis factorial.
- **Momento de análisis de la exposición:** semana, mes o trimestre del embarazo o postparto donde se analiza la dieta materna.
- **Método de medición del outcome (variable resultado):** entrevistas a los padres con o sin cuestionarios validados, pruebas médicas específicas como la prueba de punción cutánea o la espirometría.
- **Principales resultados por outcome:** asociación observada entre la dieta materna consumida durante la gestación y las variables resultado.
- **Análisis estadístico y variables de ajuste:** tipo de análisis estadístico y factores de confusión que se tienen en cuenta en el análisis.

#### **7.4.Evaluación del riesgo de sesgo**

En una revisión sistemática es especialmente importante la evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos para así garantizar la validez y fiabilidad de los resultados obtenidos. Para ello, es necesario reconocer los posibles sesgos o errores sistemáticos que hayan podido ser incluidos.

En los artículos seleccionados se ha realizado una evaluación del sesgo mediante la herramienta Escala Newcastle-Ottawa (NOS). (49)

La escala NOS es una herramienta de evaluación de los estudios observacionales tipo transversal y cohorte incluidos en las revisiones sistemáticas. Está compuesta por tres bloques que contienen en total ocho ítems. En el caso de los estudios de cohorte se dividen en: selección de la cohorte, comparabilidad de la cohorte y evaluación del resultado. Por otro lado, en los estudios transversales los bloques son: selección, comparabilidad de grupos y evaluación del resultado.

En cada ítem se otorga, o no, un punto (representado en la tabla mediante estrellas) según el riesgo de sesgo y se obtiene una puntuación final de 0 a 9 (4 máximo en el bloque de selección, 2 en comparabilidad y 3 en exposición/resultados). Una mayor puntuación

indica menor riesgo de sesgo o mayor calidad metodológica. A partir de cada puntuación se clasifican los estudios de cohortes en estudios con bajo riesgo de sesgo ( $\geq 6$  puntos) y elevado riesgo de sesgo ( $\leq 5$  puntos). En el caso de los estudios transversales la clasificación se basa en: estudios muy buenos (9-10 puntos), estudios buenos (7-8 puntos), estudios satisfactorios (5-6 puntos) y estudios insatisfactorios (0-4 puntos).

### **7.5. Análisis estadístico**

Se realizó un metaanálisis para determinar la asociación entre la adherencia de la dieta mediterránea en el embarazo y el riesgo de sibilancias en la infancia. Se analizaron los datos utilizando la adherencia a la dieta mediterránea como variable continua. Se efectuó un metaanálisis con efectos aleatorios empleando el método de estimación de DerSimonian-Laird, usando para ello el paquete de R *metafor* (50). Se calculó la OR agrupada y el intervalo de confianza al 95%. Se evaluó el sesgo de publicación mediante la elaboración de un gráfico de embudo o *funnel plot*.

## **8. RESULTADOS**

### **8.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de los estudios**

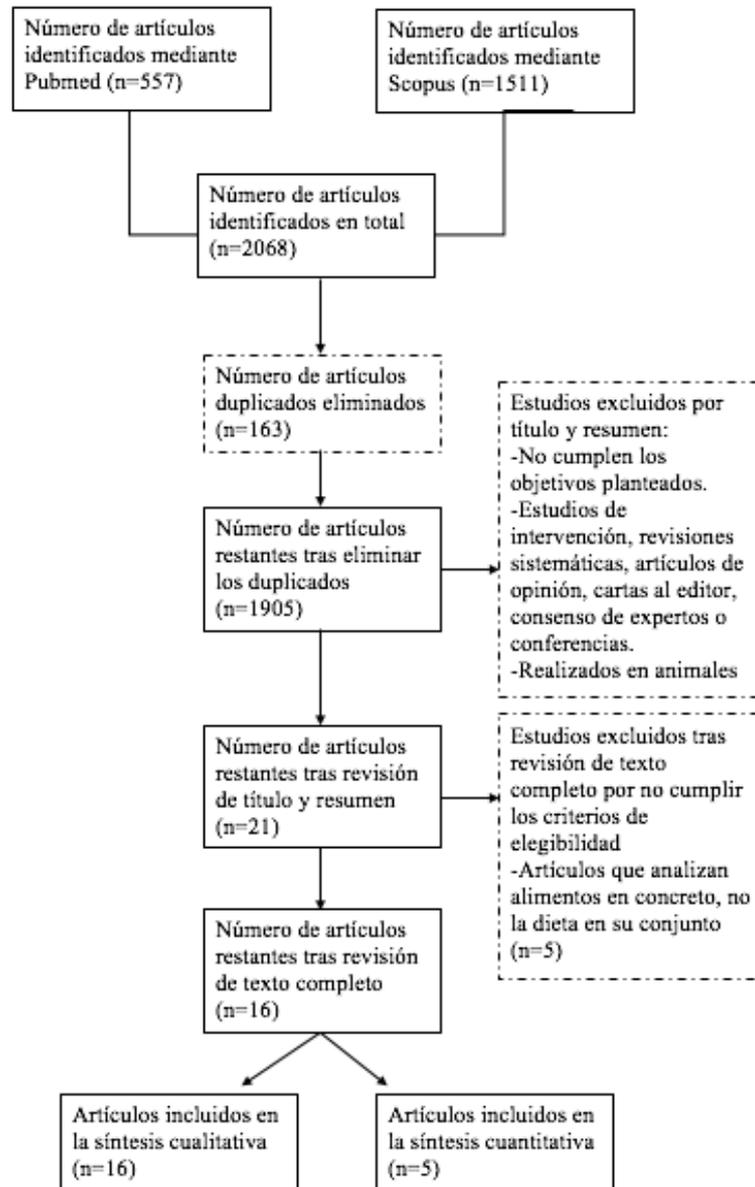
En la Figura 1 se representa el proceso de selección de estudios. Tras realizar la estrategia de búsqueda descrita anteriormente (apartado 7.1.) se obtuvieron un total de 2068 artículos: 557 estudios en la base de datos de PubMed y 1511 en Scopus, los cuales se vertieron al sistema de gestión de referencias Mendeley. De este total se eliminaron los duplicados (163), quedando 1905 artículos.

Posteriormente, se realizó un primer cribado mediante la lectura de los títulos y abstracts de cada uno de los artículos, descartando aquellos que no cumplieran las características que se buscaban en ellos en base a los criterios de elegibilidad propuestos, quedando así 21 artículos.

En el siguiente paso de lectura a texto completo fueron excluidos 5 estudios por centrarse en el estudio de alimentos concretos y no la calidad de dieta global, restando 16 artículos, que fueron los que se incluyeron en la revisión para la síntesis cualitativa de la evidencia.

Finalmente, se seleccionaron 5 estudios para la síntesis cuantitativa (metaanálisis) de la evidencia (n=18381 parejas de madres-hijos). Nueve de los artículos incluidos exploraron la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea durante el embarazo y el riesgo de sibilancias en los niños. De ellos 5 se seleccionaron para incluirlos en el metaanálisis. Los otros 4 se excluyeron porque no reportaron un valor de OR (IC95%) (51–53) o porque realizaron los análisis usando niveles de adherencia a la dieta mediterránea en terciles (54). La adherencia a la dieta mediterránea y las sibilancias fueron las variables de exposición y resultado más frecuentemente medidas. Se descartó realizar otros metaanálisis con otras asociaciones debido al escaso número de estudios que evaluaban dichas asociaciones.

**Figura 1.** Diagrama de flujo que representa el proceso de búsqueda y selección de los estudios.



## 8.2. Características de la población y tipo de estudios

En la siguiente Tabla 3 se detallan las características de la población y el tipo de diseño de los 16 artículos seleccionados mediante el proceso anteriormente descrito.

De todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática, 12 de ellos pertenecen al grupo de estudios de cohortes prospectivos (51,52,55–64) y los otros 4 forman parte del grupo de estudios transversales (53,54,65,66).

Los estudios fueron realizados entre 2008 y 2020, 10 de ellos fueron llevados a cabo en Europa: 6 en España (51–53,55,65,66), 2 en Reino Unido (56,61) 1 en Irlanda (60) y 1 en los Países Bajos (63); 4 en América; 2 en Estados Unidos (57,59) , 1 en Canadá (58) y 1 en México (54) y los otros 2 restantes se desarrollaron en Asia: 1 en Japón (64) y el 1 en Singapur (62).

La población total de estudio fueron 38924 parejas de madres-hijos. De entre todos los estudios, 4 de ellos se llevaron a cabo en los años 90, exactamente entre 1991 y 1998 (55,56,59,61) y el resto entre los años 2000 y 2020 (51–54,57,58,60,62–66). En cuanto al sexo de la población, el resultado ha sido bastante equitativo, teniendo un porcentaje de entre todos los estudios donde se aportaba la información con respecto al género, de 52,7% pertenecientes al sexo masculino y 47,3% al sexo femenino.

El tiempo de seguimiento de la población fue máximo de 10 años, siendo 4 de ellos evaluados hasta el primer año de vida (55,58,65,66), 1 hasta los 15 meses de vida (53), 1 hasta los 2 años de vida , 2 hasta los 3 años de vida (59,62), 1 hasta los 4 años (52) 4 hasta los 6 y 8 años (54,55,57,61) y 3 hasta los 9 y 10 años (56,60,63).

**Tabla 3.** Tabla de extracción de datos

Autor, año	País	Tipo de estudio	Descripción de la muestra: madres	Descripción de la muestra: niños/as
Chatzi L et al. 2008 (55)	España	Cohorte prospectiva	n=507 Reclutamiento: centros de salud en 1997-1998	n= 460 49'6% niños, 50'4% niñas Edad: 6,5 años
Bédard A et al. 2020 (56)	Reino Unido	Cohorte prospectiva (ALSPAC cohort)	n= 14541 Reclutamiento: centros de salud en 1991-1992	n=8907 50% niños, 50% niñas Edad: 7 años para atopía, 7,5 para asma, sibilancias y eczema y 8,5 años para función pulmonar
Chatzi L et al. 2013 (51)	España y Grecia	Cohorte prospectiva (cohorte INMA y RHEA)	- INMA cohort: n= 1784 Reclutamiento: hospitales y centros de salud entre 2003-2008 -RHEA cohort: n= 1765 Reclutamiento: hospitales y centros de salud entre 2007-2008	-INMA cohort: n= 1771 51'9% niños, 48'1% niñas -RHEA cohort: n= 745 52'1% niños, 47,9% niñas Edad: -INMA cohort: 1 año -RHEA cohort: 9 meses
Lange NE et al. 2010 (59)	Estados Unidos	Cohorte prospectiva (Project Viva)	n= 2128 Reclutamiento: clínicas obstétricas entre 1999-2002	n= 1376 51% niños, 49% niñas Edad: 3 años
Chen LW et al. 2020 (60)	Irlanda	Cohorte prospectiva (Lifeways Cross-Generation cohort)	n=1070 Reclutamiento: en 2 hospitales maternos entre 2000-2003	n= 862 48'4% niños, 51'6% niñas Edad: 3, 5 y 9 años.

Shaheen SO et al. 2009 (61)	Reino Unido	Cohorte prospectiva (ALSPAC cohort)	n = 14541 Reclutamiento: centros de salud y hospitales entre 1991-1992	n= 9516 a los 2,5, n=8886 a los 3,5, n=7693 a los 7,5 50% niños, 50% niñas Edad: 2,5 años para eczema, 3,5 para sibilancias, 7,5 para asma, sibilancias y atopia.
Castro-Rodriguez JA et al. 2016 (52)	España	Cohorte prospectiva Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)	n=1000 Reclutamiento: centros de salud en 2005	n=1000 54'7% niños, 45'3% niñas Edad: 15 meses y 4 años
Loo EXL et al. 2017 (62)	Singapur	Cohorte prospectiva Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes cohort (GUSTO)	n=1237 Reclutamiento: centros de salud y hospitales en 2009	n=735 52'5% niños, 47'5% niñas Edad: 18 meses y 3 años
Nguyen AN et al. 2017 (63)	Países Bajos	Cohorte prospectiva (Generation R Study)	n= 7229 Reclutamiento: centros de salud y hospitales entre 2002-2006	n= 4069 49'2% niños y 50'8% niñas Edad: 10 años
Miyake Y et al. 2011 (64)	Japón	Cohorte prospectiva (Osaka Maternal and Child Health Study (OMCHS) cohort)	n=1002 Reclutamiento: hospitales entre 2001-2003	n= 763 52'8% niños, 47'3% niñas Edad: de los 16 a los 24 meses
Hanson C et al. 2020 (57)	Estados Unidos	Cohorte prospectiva (Project Viva)	n=1900 Reclutamiento: centros de salud y hospitales entre 1999-2002	n=1424 No se indica el sexo Edad: 3,3 y 7,7 años
Zulyniak MA et al. 2020 (58)	Canada	Cohorte prospectiva (The NutriGen Alliance)	n=5018 Reclutamiento: centros de salud y hospitales en 2018. Seleccionados por etnia:	n=2160 52%niños, 48% niñas Edad: 1 año

			europas (n=1378) y sudasiáticas (n=782)	
Pellegrini-Belinchón J et al. 2016 (65)	España	Transversal Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)	n= 1164 Reclutamiento: centros de salud y hospitales entre 2008-2010	n=1164 51'8% niños, 48'2% niñas Edad: 1 año
Álvarez Zallo N et al. 2018 (53)	España	Transversal Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)	n=1087 Reclutamiento: centros de salud en 2005	n=1087 50'3% niños, 49'7% niñas Edad: 15 meses
de Batlle J et al. 2008 (54)	México	Transversal	n=1476 Reclutamiento: colegios públicos y privados registrados en la Secretaría pública de educación de México en el año 2004.	n=1476 No se indica el sexo al que pertenece Edad: 7 años
Castro-Rodríguez JA et al. 2010 (66)	España	Transversal Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)	n=1409 Reclutamiento: centros de salud entre 2006- 2007	n=1409 54% niños, 46% niñas Edad: 1 año

Autor, año	Exposición	Escala de medición de la exposición y momento de la medición	Método de medición del outcome	Resultados por outcome	Análisis estadístico y variables de ajuste
Chatzi L et al, 2008 (55)	-Adherencia a la dieta mediterránea	- CFCA (42 ítems) -Momento de medición: 3 meses tras el parto - Autoadministrado  -Mediterranean Diet Score by <i>Trichopoulou A et al.</i>	- Sibilancias persistentes, y atopia en los últimos 12 meses mediante entrevistas a los padres  -Atopia mediante prueba de punción cutánea	- <b>Sibilancias persistentes: OR 0,22; IC95% 0,08-0,58)</b> - <b>Sibilancias + atopias: OR 0,30; IC95% 0,10-0,90</b> - <b>Atopia: OR 0,55; IC95% 0,21-0,97</b>	Regresión logística multivariable ajustada por: género, asma materna y paterna, clase social y educación materna, índice de masa corporal, energía total ingerida por los niños, infecciones respiratorias al nacimiento, paridad, peso al nacer, atopia materna y adherencia de la dieta mediterránea de los niños.
Bédard A et al, 2020 (56)	-Adherencia a la dieta mediterránea.	-CFCA (43 ítems) Momento de medición: 32 semanas  -Mediterranean Diet Score de <i>Trichopoulou A et al.</i>	- Diagnóstico de asma, sibilancias en los últimos 12 meses y eczema en los últimos 12 meses mediante entrevistas a los padres -Atopia mediante prueba de punción cutánea -Función pulmonar mediante espirometría	- Asma: OR 1,03; IC95% 0,88-1,20 -Sibilancias: OR 1,04; IC95% 0,89-1,22 -Eczema: OR 1,01; IC95% 0,96-1,26 -Atopia: OR 0,94; IC95% 0,82-1,07 -Función pulmonar FEV1: OR 0,05 (IC95% -0,01-0,10) FVC: OR 0,01 (IC95% -0,05- 0,06) <b>FEF25-75%: OR 0,06; IC95% 0,01-0,12</b>	Regresión logística ajustada por : edad materna en el parto, sexo del hijo, multiparidad, estación del año al nacimiento, historia materna de enfermedades atópicas, nivel de educación, tipo de vivienda, etnia, duración de lactancia, uso de paracetamol o antibióticos, infecciones, uso de suplementos, ingesta energética, tabaquismo, ansiedad, dificultades económicas, posesión de vivienda.

<p>Chatzi L et al, 2013 (51)</p>	<p>-Adherencia a la dieta mediterránea</p>	<p>En ambas cohortes se emplearon:          -CFCA (100 ítems en INMA y 250 ítems en RHEA)          Momento de la medición          -INMA cohort: 14 semanas de gestación          -RHEA cohort: 14-18 semanas de gestación.          En ambas se emplearon entrevistas personales           -Mediterranean diet score de <i>Trichopoulou A et al.</i> modificado para población embarazada considerando lácteos protectores y sin incluir consumo de alcohol</p>	<p>En cohorte INMA y RHEA:          - Sibilancias y eczema desde el nacimiento empleando un cuestionario basado en el cuestionario fase-1 del <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)</i> mediante entrevistas a los padres.</p>	<p>-Sibilancias RR 0,97; IC95% 0,77-1,24          -Eczema RR 1,22; IC95% 0,88-1,70</p>	<p>Regresión multivariable log- binomial ajustada por: edad materna, educación materna, historia materna de asma, tabaquismo durante el embarazo, duración de la lactancia materna, edad del niño en la evaluación y sexo del niño.</p>
<p>Lange NE et al, 2010 (59)</p>	<p>- Tipo de patrón dietético: adherencia a la dieta mediterránea, adherencia a las guías dietéticas de alimentación saludable americanas , patrón de dieta <i>Western</i> y <i>Prudent</i></p>	<p>-CFCA (166 ítems)          - En el primer y segundo trimestre          - Autoadministrado           - Mediterranean diet score de <i>Trichopoulou A</i>          -Alternate Healthy Eating Index modificado para embarazo (AHEI-P)          -Análisis de</p>	<p>- Sibilancias recurrentes, diagnóstico de asma, diagnóstico de eczema, infección respiratoria de las vías bajas desde el nacimiento mediante entrevistas a los padres          -Atopia mediante pruebas de punción cutánea</p>	<p>-Dieta mediterránea: Sibilancias recurrentes OR 0,98; IC 95% 0,89-1,08          Asma OR 1,01; IC95% 0,94-1,09          Eczema OR 1,00; IC95% 0,94-1,06          Infección respiratoria OR 1,04; IC95% 0,98-1,10          Atopia OR 1,08; IC95% 0,99-1,18</p>	<p>Regresión logística ajustada por: Nivel educativo materno, etnia materna, BMI preconcepcional, ingresos familiares, exposición pasiva a tabaco, sexo del niño, duración lactancia materna, historia familiar de asma y eczema, presencia de niños menores de 12 años en casa.</p>

		<p>componentes principales para patrón de dieta <i>Western</i> y <i>Prudent</i></p>		<p>- Dieta saludable (AHEI-P): y Sibilancias recurrentes: OR 1,07; IC95% 0,87-1,30  Asma: OR 1,07; IC95% 0,92-1,25  Eczema: OR 0,94 IC95% 0,82-1,08  Infección respiratoria: OR 0,96; IC95% 0,85-1,10  Atopia OR 1,17; IC95% 0,98-1,39 -  Patrón <i>Prudent</i>:  Sibilancias recurrentes: OR 1,02; IC95% 0,83-1,26  Asma: OR 1,08; IC95% 0,93-1,26  Eczema: OR 0,95; IC95% 0,83-1,09  Infección respiratoria: OR 0,96; IC95% 0,84-1,11  Atopia OR 1,12; IC95% 0,93-1,36  - Patrón <i>Western</i>:  Sibilancias recurrentes: OR 0,98; IC95% 0,81-1,19  Asma: OR 0,89; IC95% 0,76-1,04  Eczema: OR 1,06; IC95% 0,93-1,22</p>	
--	--	---	--	---	--

				Infección respiratoria: OR 1,06; IC95% 0,93-1,21 Atopia OR 0,93; IC95% 0,79-1,11	
Chen LW et al, 2020 (60)	-Adherencia a las guías dietéticas de alimentación saludable americanas -Grado de consumo de una dieta inflamatoria	- CFCA (149 ítems) Momento de medición: 12-16 semanas de gestación - Autoadministrado  -Healthy eating index (HEI) -Dietary inflammatory index (DII) Score	- Diagnóstico de asma -Historia médica a los 3 años y entrevistas a los padres a los 5 años	<b>-Dieta saludable (HEI) y su asociación con el asma:</b> - 3 años: <b>OR 0,70; IC95% 0,53-0,94</b> - 5 años: OR 0,78; IC95% 0,59-1,03 - 9 años: OR 0,84; IC95% 0,65-1,08 <b>- en el seguimiento de 10 años: OR 0,77; IC95% 0,64-0,93</b> <b>- Dieta inflamatoria (DII) y su asociación con asma:</b> - 3 años: <b>OR 1,44; IC95% 1,06-1,95</b> - 5 años: <b>OR 1,42; IC95% 1,04-1,94</b> - 9 años: <b>OR 1,36; IC95% 1,03-1,79</b> <b>- en el seguimiento de 10 años: OR 1,35; IC95% 1,10-1,65</b>	Regresión logística ajustada por: Edad del niño/a, estatus socioeconómico materno, nivel educativo, hábito tabáquico y consumo de alcohol durante el embarazo, ingesta calórica, edad materna, paridad, IMC preconcepcional, sexo del niño/a,
Shaheen SO et al, 2009 (61)	-Tipo de patrón dietético: “ <i>Health conscious</i> ”, “ <i>Traditional</i> ”, “ <i>Processed</i> ”,	-CFCA (110 ítems) - Momento de medición: 32 semanas de gestación -Autoadministrado	- Eczema en los últimos 12 meses a los 2,5 años. - Sibilancias en los últimos 12 meses a los 3,5 años. - Diagnóstico de asma y	-Patrón “ <i>Health conscious</i> ”: Eczema (2,5 años): OR 1,06; IC95% 0,99-1,12	Regresión logística ajustada por: tabaquismo, ingesta energética,, infecciones, uso de medicación, nivel educativo, nivel socioeconómico, historia familiar de asma, BMI preconcepcional, etnia, edad, paridad,

	<p>“Vegetarian”, “Confectionary”</p>	<p>-Patrones mediante análisis de componentes principales</p>	<p>sibilancias en los últimos 12 meses a los 7,5 años Los diagnósticos previos se realizaban mediante entrevistas a los padres -Atopia mediante medición sanguínea de IgE a los 7 años</p>	<p>Sibilancias (3,5 años): OR 0,96; IC95% 0,88-1,05 Asma (7,5 años): OR 0,95; IC95% (0,86-1,04) Sibilancias (7,5 años): OR 1,00; IC95% 0,91-1,11 Atopia (7 años): OR 0,95; IC95% 0,88-1,04 - Patrón “Traditional”: Eczema (2,5 años): OR 1,00; IC95% 0,95-1,05 Sibilancias (3,5 años): OR 1,00; IC95% 0,93-1,07 Asma (7,5 años): OR 0,96; IC95% 0,89-1,04 Sibilancias (7,5 años): OR 1,00; IC95% 0,92-1,08 Atopia (7 años): OR 0,98; IC95% 0,91-1,05 -Patrón “Processed”: Eczema (2,5 años): OR 0,97; IC95% 0,91-1,03 Sibilancias (3,5 años): OR 1,02; IC95% 0,94-</p>	<p>sexo del niño, edad gestacional, presencia de animales en casa, características antropométricas al nacimiento, antecedentes de asma, eczema, rinoconjuntivitis, migraña, lactancia, guardería, humedad/condensación/moho, exposición pasiva a tabaco en niño, estación del nacimiento, estación en la que se cumplimentó el cuestionario de frecuencia alimentaria, número de hermanos menores y el IMC del niño.</p>
--	--	---	--	--	--

				<p>1,10  Asma (7,5 años): OR 0,98 IC95% 0,90-1,07  Sibilancias (7,5 años): OR 0,92; IC95% 0,84-1,01  Atopia (7 años): OR 0,93; IC95% 0,85-1,01  - Patrón “Confectionary”:  Eczema (2,5 años): OR 1,03; IC95% 0,97-1,08  Sibilancias (3,5 años): OR 0,98; IC95% 0,91-1,06  Asma (7,5 años): OR 1,00; IC95% 0,91-1,98  Sibilancias (7,5 años): OR 1,07; IC95% 0,99-1,15  Atopia (7 años): OR 1,07; IC95% 0,99-1,15  - Patrón “Vegetarian”:  Eczema (2,5 años): OR 0,99; IC95% 0,94-1,04  Sibilancias (3,5 años): OR 0,97; IC95% 0,91-1,04  Asma (7,5 años): OR 1,02; IC95% 0,95-</p>	
--	--	--	--	--	--

				1,09 Sibilancias (7,5 años): OR 1,02; IC95% 0,95-1,10 Atopia (7 años): OR 1,02; IC95% 0,96-1,09	
Castro-Rodriguez JA et al, 2016 (52)	-Adherencia a la dieta mediterránea	-CFCA (11 ítems) Momento de la medición: -En la visita de los 15 meses del niño -Entrevista personal  -Mediterranean Diet Score de <i>Psaltopoulou et al.</i>	-Sibilancias, rinitis y eczema en los últimos 12 meses mediante entrevistas realizadas a los padres	- Sibilancias p valor de diferencias de medias de score entre los que presentan sibilancias y los que no: 0,965 - Rinitis p valor de diferencias de medias de score entre los que presentan rinitis y los que no: 0,584 - Eczema p valor de diferencias de medias de score entre los que presentan eczema y los que no:0,97	Diferencia de medias univariable. Análisis no ajustado
Loo EXL et al, 2017 (62)	-Tipo de patrón dietético: VFR (vegetales, fruta y arroz), SfN (marisco y fideos) y PCP (pasta, queso y carne procesada)	-CFCA (68 ítems) Momento de medición: 26-28 semanas de gestación. - Entrevista personal  - Patrones mediante análisis factorial	- Diagnóstico de eczema, sibilancias y rinitis en los primeros 18 meses y 3 años de vida mediante entrevistas a los padres - Atopia mediante prueba de punción cutánea a los 18 meses y a los 3 años	<b>-Patrón SfN:</b> <b>18 meses</b> Eczema: OR 0,9; IC95% 0,6-1,2 Sibilancias: OR 0,8; IC95% 0,6-1,1 Rinitis: OR 0,9; IC95% 0,6-1,2 <b>Atopia: OR 0,7;</b> <b>IC95% 0,5-0,9</b> <b>3 años</b> Eczema: OR 1,0;	Regresión logística multivariable ajustada por: historia familiar de alergia, etnia, sexo del niño y nivel educativo de la madre.

				<p>IC95% 0,7-1,3  Sibilancias: OR 0,9;  IC95% 0,7-1,2  Rinitis: OR 1,0;  IC95% 0,7-1,2  <b>Atopia: OR 0,8;</b>  <b>IC95% 0,6-0,98</b></p> <p>- Patrón VFR:  18 meses  Eczema: OR 0,8;  IC95% 0,7-1,1  Sibilancias: OR 0,9;  IC95% 0,7-1,2  Rinitis: OR 0,8;  IC95% 0,6-1,1  Atopia: OR 1,1;  IC95% 0,8-1,4  3 años  Eczema: OR 0,8;  IC95% 0,6-1,1  Sibilancias: OR 0,9;  IC95% 0,7-1,1  Rinitis: OR 0,9;  IC95% 0,7-1,1  Atopia: OR 1,1;  IC95% 0,9-1,4</p> <p>- Patrón PCP:  18 meses  Eczema: OR 1,1;  IC95% 0,7-1,7  Sibilancias: OR 0,8;  IC95% 0,6-1,1  Rinitis: OR 1,1;</p>	
--	--	--	--	--	--

				<p>IC95% 0,9-1,4  Atopia: OR 0,9;  IC95% 0,7-1,2  3 años  Eczema: OR 1,1;  IC95% 0,9-1,4  Sibilancias: OR 0,8;  IC95% 0,7-1,0  Rinitis: OR 1,0;  IC95% 0,8-1,3  Atopia: OR 0,9;  IC95% 0,8-1,2</p>	
-Nguyen AN et al. 2017 (63)	Adherencia a las guías dietéticas holandesas	-CFCA validado para embarazadas (293 ítems) - Score de adherencia a las guías dietéticas holandesas mediante 15 componentes Momento de medición: 13'6 semanas de gestación	- Diagnóstico de eczema y asma en los primeros 10 años de vida empleando el cuestionario del <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> mediante entrevistas a los padres -Sensibilización alérgica mediante prueba de punción cutánea	- Sensibilización alérgica: OR 1,05; IC95% 0,99-1,12 -Eczema: OR 0,99; IC95% 0,93-1,06 -Asma OR 0,93; IC95% 0,95-1,03	Regresión logística multivariable ajustada por: sexo niño, origen étnico, edad niño, ingesta energética, IMC materno, nivel educativo materno, ingresos del hogar, paridad, exposición prenatal a animales domésticos, consumo de alcohol y tabaquismo durante el embarazo, suplementos de ácido fólico durante el embarazo, antecedentes maternos de enfermedad atópica, lactancia materna y calidad de la dieta en la infancia y la niñez.
Miyake Y et al, 2011 (64)	-Tipo de patrón alimentario: "Healthy", "Western" y "Japanese"	-Cuestionario de historia dietética (145 ítems) Momento de medición: en las 3 entrevistas postparto se les analizaba el consumo durante la gestación -Autoadministrado y corregido mediante entrevista telefónica	- Sibilancias y eczema en los últimos 12 meses utilizando un cuestionario basado en el cuestionario fase-1 del <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)</i> autoadministrado por los padres	- Patrón <i>Healthy</i> OR (Q4 vs Q1): Sibilancias: OR 0,68; IC95% 0,40-1,15 Eczema: OR 0,70; IC95% 0,41-1,20 -Patrón <i>Western</i> OR (Q4 vs Q1): <b>Sibilancias: OR 0,59;</b> <b>IC95% 0,35-0,98</b> Eczema: OR 1,09;	Regresión logística multinominal ajustada por: edad materna, semana de gestación basal, municipio de residencia, ingresos familiares, nivel educativo de los padres, historia familiar de alergia, cambios en la dieta materna en el mes previo, tabaquismo durante el embarazo, estación del año basal, sexo del niño, número de hermanos, lactancia y peso al nacimiento, exposición a tabaco en el niño, edad niño.

		- Patrones mediante análisis factorial		IC95% 0,64-1,85 -Patrón <i>Japanese</i> OR (Q4 vs Q1): Sibilancias: OR 1,41; IC95% 0,86-2,35 Eczema: OR 1,11; IC95% 0,64-1,94	
Hanson C et al, 2020 (57)	-Grado de consumo de una dieta inflamatoria	-CFCA validado para mujeres embarazadas (166 ítems) Momento de la medición: a las 9,9 y a las 29,9 semanas de gestación - Entrevista personal  -Dietary Inflammatory Index (DII) score	- Diagnóstico de asma en algún momento y sibilancias en los últimos 12 meses a los 3,3 años - Diagnóstico de asma en algún momento, asma actual (sibilancias y medicación para asma en los últimos 12 meses) y sibilancias en los últimos 12 meses a los 7,7 años empleando el cuestionario del <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> mediante entrevistas a los padres -Función pulmonar mediante espirometría	OR (Q4 vs Q1): 3,3 años -Asma: OR 0,97; IC95% 0,58-1,63 -Sibilancias: OR 1,25; IC95% 0,82-1,9 7,7 años - Asma en algún momento: OR 0,90; IC95% 0,58-1,40 - Asma actual: OR 0,97; IC95% 0,60-1,57 - Sibilancias: OR 0,99; IC95% 0,60-1,62 -Función pulmonar: Pre-FEV1 (mL): $\beta$ 27; IC95% -23-78 Pre-FVC (mL): $\beta$ 4; IC95% -50-57 <b>Pre-FEF25-75 (mL/s): <math>\beta</math> -132; IC95% -249--14</b> Pre-FEV1:FEV ratio: $\beta$ 1,46; IC 95% -0,20-3,12	Regresión logística multinomial multivariable ajustada por: nivel educativo materno, raza, tabaquismo durante el embarazo, BMI preconcepcional, historia familiar de asma, sexo del niño Se añade edad del niño y altura del niño para función pulmonar
Zulyniak	-Tipo de patrón	-CFCA	- Diagnóstico de eczema al año	- <b>Patrón “Plant-</b>	Regresión logística multivariable ajustada

<p>MA et al, 2020 (58)</p>	<p>alimenticio: “<i>Western</i>”, “<i>Plant-based</i>” “<i>Balanced</i>”.</p>	<p>Momento de medición: entre 24-28 semana de gestación - Patrones mediante análisis de componentes principales</p>	<p>de edad mediante entrevistas a los padres</p>	<p><b>based”:</b> <b>Europeos</b> <b>OR 0,59; IC 95% 0,47-0,74</b> <b>Sudasiáticos</b> <b>OR 0,77; IC95% 0,61-0,97</b> <b>- Patrón “Western”:</b> <b>Europeos</b> <b>OR 0,69; IC95% 0,56-0,87</b> Sudasiáticos OR 1,03 IC95% 0,64-1,65 <b>- Patrón “Balanced diet”:</b> <b>Europeos</b> <b>OR 1,23; IC95% 1,02-1,49</b> Sudasiáticos OR 0,72; IC95% 0,5-1,5</p>	<p>por: lactancia, peso previo al embarazo, historia de tabaquismo, etnia, nivel educativo, nivel socioeconómico, ingresos familiares, historia familiar de atopía, edad materna, estación del año al nacimiento. peso al nacimiento del niño.</p>
<p>Pellegrini-Belinchón J et al, 2016 (65)</p>	<p>-Adherencia a la dieta mediterránea</p>	<p>- CFCA (11 ítems) -Momento de la medición: a los 15-18 meses de vida del niño se les preguntaba a las madres sobre su exposición durante la gestación. -Entrevista personal  -Mediterranean Diet Score de <i>Psaltopoulou</i></p>	<p>- Sibilancias en los primeros 12 meses de vida mediante entrevistas a los padres</p>	<p><b>-Sibilancias: OR 0,436; IC95% 0,297-0,640</b></p>	<p>Regresión logística multivariable ajustada por: si los niños acudían a guardería, presentaban eczema, si la madre era asmática y si fumó en el tercer trimestre del embarazo.</p>

		<i>et al.</i>			
Álvarez Zallo N et al, 2018 (53)	-Adherencia la dieta mediterránea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CFCA (11 ítems)</li> <li>- Momento de la medición: a los 15-18 meses de vida del niño se les preguntaba a sus madres sobre su exposición durante la gestación.</li> <li>-Entrevista personal</li> <li>-Mediterranean Diet Score de <i>Psaltopoulou et al.</i></li> </ul>	Sibilancias, sibilancias recurrentes y eczema en los primeros 12 meses de vida empleando un cuestionario basado en el cuestionario del <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)</i> mediante entrevistas a los padres	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sibilancias: p valor de diferencias de medias de score entre los que presentan sibilancias y los que no: 0,372</li> <li>-Sibilancias recurrentes: p valor de diferencias de medias de score entre los que presentan sibilancias recurrentes y los que no: 0,118</li> <li>-Eczema: p valor de diferencias de medias de score entre los que presentan eczema y los que no: 0,315</li> </ul>	Diferencias de medias univariable. Análisis no ajustado
de Batlle J et al, 2008 (54)	-Adherencia a la dieta mediterránea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CFCA (70 ítems)</li> <li>- Momento de la medición: a los 6 o 7 años de vida de los niños se les preguntaba a las madres sobre su exposición durante la gestación.</li> <li>- Autoadministrado</li> <li>-Mediterranean diet score de <i>Trichopoulou A et al.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnósticos de asma, sibilancias y rinitis, en algún momento hasta los 6-7 años</li> <li>- Sibilancias, estornudos y picor de ojos en los últimos 12 meses</li> <li>Ambos grupos de outcomes diagnosticados mediante entrevistas a los padres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OR (3er tercil vs 1er tercil)</li> <li>-Asma en algún momento: OR 1,03; IC95% 0,67-1,56</li> <li>Sibilancias en algún momento: OR 0,74; IC95% 0,55-1,01</li> <li>-Sibilancias actuales: OR 1,02; IC95% 0,65-1,60</li> <li>- Rinitis en algún momento: OR 0,64; IC95% 0,36-1,15</li> </ul>	Regresión logística multinomial ajustada por: género, número de hermanos, BMI, lactancia materna, nivel educativo de los padres, exposición al tabaco, historia familiar de asma, animales en casa durante el embarazo, prematuridad, tipo de vivienda e infecciones en el primer año de vida

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Estornudos actuales: OR 0,71; IC95% 0,53-0,97</b></li> <li>- Ojos con picor y enrojecidos actuales: OR 0,96; IC95% 0,64-1,45</li> </ul>	
Castro-Rodriguez A et al, 2010 (66)	-Adherencia a la dieta mediterránea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CFCA (11 ítems)</li> <li>-Momento de la medición: a los 15-18 meses de vida de los niños se les preguntaba a las madres sobre su exposición</li> <li>-Entrevista personal</li> <li>-Mediterranean Diet Score de <i>Psaltopoulou et al.</i></li> </ul>	- Sibilancias en los primeros 12 meses de vida empleando un cuestionario basado en el cuestionario del <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)</i> mediante entrevistas a los padres	-Sibilancias: OR 0,96; IC95% 0,8-1,1	Regresión logística multivariable ajustada por: lactancia, historia familiar de asma y/o eczema, número de personas convivientes, número de hijos, tabaquismo durante el embarazo, obesidad, consumo de comida industrial, asistencia a la guardería, presencia de moho en la vivienda

### 8.3. Características de la evaluación de la calidad de dieta y de los problemas respiratorios y de alergia.

En la tabla 3 se muestra la información relevante extraída de los estudios acerca de las características y métodos de medición de la exposición y las variables resultado, así como el tipo de análisis estadístico y las variables de ajuste.

En cuanto a la evaluación de la exposición, se observa que 12 estudios emplearon índices de calidad de la dieta definidos *a priori* (51–57,59,60,63,65,66) y 3 patrones dietéticos extraídos a partir de análisis de componentes principales (58,59,61) y 2 a partir análisis factorial (62,64).

Entre los estudios que utilizaron índices de calidad de la dieta definidos *a priori* 9 evaluaron adherencia a la dieta mediterránea (51–56,59,65,66) a través los *Mediterranean Diet Score* basados en *Trichopoulou A et al* (51,55,56,59,60) y *Psaltopoulou T et al* (52,53,65,66), 2 utilizaron índices que se basan en guías dietéticas nacionales a través del *Healthy Eating Index* (HEI) (60) y el *Alternate Healthy Eating Index* modificado para embarazo (AHEI-P) (59) basados en guía dietéticas americanas y, otro estudio, un índice construido para valorar la adherencia a las guías dietéticas holandesas (63) y 2 estudios emplearon índices construidos para evaluar propiedades específicas (57,60), en concreto, el *Dietary Inflammatory Index (DII) Score*. Las características de los diferentes índices se encuentran en el Anexo 5.

Con respecto a los estudios que evaluaron la adherencia a la DM, 5 son estudios de cohorte (51,52,55,56,59) y 4 transversales (53,54,65,66). Los estudios de cohorte utilizaron un CFCA para medir la dieta durante el embarazo validados con un número de ítems que oscila entre 11- 250. En 2 ocasiones fueron autoadministrados por las madres (55,59), en 2 realizados mediante entrevistas con personal entrenado (51,52) y en uno de los estudios no se detalla la información al respecto (56). Cuatro de ellos utilizaron el *Mediterranean Diet Score* creado por *Trichopoulou A et al* adaptado para población de mujeres embarazadas (51,55,56,59) y en uno se empleó el creado por *Psaltopoulou T et al* (52). Con respecto al momento del embarazo en el cual fue valorada la exposición, en 1 estudio se obtuvo una única medición a las 32 semanas de gestación (56), otro en las 14-18 primeras semanas de gestación (51) y dos en periodos postparto en los que se

preguntaba la exposición durante toda la gestación, uno a los 3 meses postparto (55) y otro a los 15 meses (52) Solo en un estudio se obtuvieron dos mediciones, en el primer y segundo trimestre de embarazo (59).

Con respecto a los 4 estudios transversales, en 3 de ellos se obtuvo la medición de dieta durante el embarazo, con entrevista personal a las madres por personal entrenado, mediante un CFCA validado de 11 ítems (53,65,66). Posteriormente se calculó la adherencia a la DM mediante *Mediterranean Diet Score* creado por *Psaltopoulou T et al*. Otro de ellos utilizó un CFCA de 70 ítems que fue autoadministrado por las madres y, a partir de los datos obtenidos se obtuvo la adherencia a la DM mediante *Mediterranean Diet Score* creado por *Trichopoulou A et al* (54).

Por otro lado, 3 estudios de cohorte evaluaron la calidad de la dieta materna mediante índices basados en recomendaciones dietéticas nacionales. Todos ellos utilizaron un CFCA para medir la dieta durante el embarazo validados con un número de ítems que oscila entre 149- 293. En 2 ocasiones fueron autoadministrados por las madres (59,60) y en uno de los estudios no se detalla la información al respecto (63). Dos utilizaron índices que se basan en guías dietéticas nacionales americanas a través del *Healthy Eating Index* (HEI) (60) y el *Alternate Healthy Eating Index* modificado para embarazo (AHEI-P) (59)y, otro estudio, un índice de 15 ítems construido para valorar la adherencia a las guías dietéticas holandesas (63). Con respecto al momento del embarazo en el cual fue valorada la exposición, en 2 estudios se obtuvo una única medición en el primer trimestre de embarazo, en la 12-16 semana de gestación (60) y en la 13,6 semana de gestación (63) En el otro estudio se obtuvieron dos mediciones, en el primer y segundo trimestre de embarazo (59).

Dos estudios emplearon índices construidos para evaluar el efecto inflamatorio de la dieta (57,60) basados en el *Dietary Inflammatory Index (DII) Score*. Los dos estudios son de cohorte. En ambos se utilizó un CFCA validado para medir la dieta durante el embarazo con 149 ítems (60)y autoadministrado por las madres en uno de ellos y con 166 ítems y administrado mediante entrevista con personal entrenado en el otro (57). En el primero se realizó una medición a las 12-16 semanas de gestación y, en el segundo, dos mediciones en las semanas 9,9 y 29,9 de gestación.

Entre los estudios que evaluaron patrones dietéticos extraídos a través de técnicas de análisis de componentes principales y análisis factorial se observa que todos tienen un diseño de cohorte y utilizaron un CFCA validado para medir la dieta durante el embarazo con un número de ítems que oscila entre 68-166. En 2 ocasiones fueron autoadministrados por las madres (59,61), en 2 realizados mediante entrevistas con personal entrenado (62,64) y en uno de los estudios no se detalla la información al respecto (58). Entre los estudios se distinguieron los siguientes patrones dietéticos: a) *Western* y *Prudent* (59) b) “*Health conscious*”, “*Traditional*”, “*Processed*”, “*Vegetarian*”, “*Confectionary*” (61) c) *VFR* (vegetales, fruta y arroz), *SfN* (marisco y fideos) y *PCP* (pasta, queso y carne procesada) (62) d) *Healthy*, *Western* y *Japanese* (64) e) “*Western*”, “*Plant-based*” “*Balanced*” (58). Las características de los diversos patrones se encuentran en el Anexo 6.

Con respecto al momento del embarazo en el cual fue valorada la dieta, en 3 estudios se obtuvo una única medición en el segundo o tercer trimestre de embarazo, en la 24-28 semana de gestación (58), en la 26-28 semana de gestación (62) y en la 32 semana de gestación (61) o en periodo postparto (64). En otro estudio se obtuvieron dos mediciones, en el primer y segundo trimestre de embarazo (59).

Por otro lado, los problemas respiratorios y de alergia analizados en los estudios seleccionados fueron sibilancias, asma, eczema, atopia, sensibilización alérgica, rinitis, estornudos, picor de ojos, función pulmonar e infecciones de las vías bajas. En los estudios que evaluaron la adherencia a la DM se analizó su asociación con sibilancias en los últimos 12 meses (52,55,56) y desde el nacimiento (51,59), asma (56,59), eczema en los últimos 12 meses (52) y desde el nacimiento (51,59), atopia (55,56), , rinitis en los últimos 12 meses (52), función pulmonar (56) e infección de las vías respiratorias bajas (59) en los estudios de cohortes y, en los estudios transversales, sibilancias en los últimos 12 meses (54,65) y desde el nacimiento (53,66), asma (54), eczema en los últimos 12 meses (53), rinitis desde el nacimiento y estornudos y picor de ojos en los últimos 12 meses (54)

En los estudios que evaluaron la calidad de la dieta materna mediante índices basados en recomendaciones dietéticas nacionales se estudió la asociación con sibilancias desde el nacimiento (59,63), asma (59,60,63), eczema desde el nacimiento (59,63) , atopia (59), e infección de las vías respiratorias bajas (59).

En los estudios que analizaron el grado inflamatorio de la dieta se evaluó la asociación con sibilancias en los últimos 12 meses (57), asma en los últimos 12 meses (57) y desde el nacimiento (60) y función pulmonar (57). Por otro lado, los cinco estudios que analizaron patrones dietéticos a partir de análisis de componentes principales o análisis factorial estudiaron la asociación con sibilancias en los últimos 12 meses (61,64) y desde el nacimiento (59,62), asma (59,61), eczema en los últimos 12 meses (61,64) y desde el nacimiento (58,59,62), atopia (59,61), rinitis desde el nacimiento (62) e infección de las vías respiratorias bajas (59). Con respecto al método de medición de las variables resultado:

- Las sibilancias, el eczema, la rinitis eran valoradas mediante cuestionarios realizados a los padres donde se les preguntaba si alguna vez habían oído ese tipo de signo respiratorio en sus hijos.
- El grado de sensibilización alérgica o atopia mediante la realización de una prueba de provocación por punción cutánea y la medición sanguínea de la cantidad de IgE que presentaban los niños.
- El asma se estudió mediante un cuestionario que se les hacía cumplimentar a los padres en función de si sus hijos habían sido diagnosticados de asma alguna vez por el médico durante el periodo de tiempo en el que fueron estudiados; así como por los signos observados por los propios padres.
- La función pulmonar fue valorada mediante espirometría.
- El desarrollo de infecciones respiratorias (bronquiolitis, neumonía o bronquitis) se valoraba gracias a los cuestionarios que cumplimentaban los padres en función de si sus hijos habían sido diagnosticados por el médico de alguna de estas patologías.

#### **8.4. Síntesis cualitativa de los resultados**

Con respecto a los estudios que analizan la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el desarrollo de las variables resultado antes mencionadas, se observó un efecto protector de una alta adherencia a la dieta mediterránea frente al desarrollo de sibilancias a los 6 años de edad en un estudio de cohorte (55) y al año de edad en un estudio transversal (65), atopia a los 6 años en un estudio de cohorte (55) y función pulmonar (FEF25-75%) a los 8,5 años en un estudio de cohorte (56) y estornudos en los últimos 12 meses a los 7 años en un estudio transversal (54). No se encontró asociación

con asma, eczema, infecciones de las vías bajas, rinitis y picor de ojos. En cuanto a la asociación de la calidad de la dieta basada en guías dietéticas nacionales se observó que a mayor puntuación de índice HEI menor riesgo de asma a los 3, 5 y 9 años de edad en un estudio (60) sin embargo, no se encontró asociación entre el índice AHEI-P con sibilancias, asma, eczema, infección respiratoria y atopía en otro estudio (59). Tampoco se encontró asociación entre el índice creado para evaluar la adherencia a las guías holandesas y sensibilización alérgica, eczema y asma (63).

Con respecto al grado de dieta inflamatoria, uno de los estudios indicaba que a mayor grado inflamatorio de la dieta mayor riesgo de desarrollo de asma a los 3, 5 y 9 años (60); mientras que el otro estudio indicaba que no existía relación tanto con el desarrollo de asma como sibilancias a los 3,3 años y 7,7 años pero sí generaba más riesgo de tener un menor flujo respiratorio (Pre-FEF25-75) a los 7,7 años.

Finalmente, al respecto de los patrones dietéticos, 2 de los estudios no encontraron ningún tipo de asociación entre los patrones alimentarios *Western* y *Prudent* (59) y "*Health conscious*", "*Traditional*", "*Processed*", "*Vegetarian*", "*Confectionary*" (61) con las variables resultado estudiadas. En cambio, uno de los estudios, sí que observó que el patrón dietético basado en marisco y fideos de pasta ("*SfN*") reducía el riesgo de atopía en dos periodos de edad diferentes, 18 meses y 3 años, pero no el de eczema, sibilancias y rinitis. Tampoco se observó asociación con los patrones "*VFR*" (vegetales, fruta y arroz) y "*PCP*" (pasta, queso y carne procesada) y problemas respiratorios en este mismo estudio (62). En otro de estos estudios se observó una relación inversa entre el consumo de un patrón "*Western*" y el desarrollo de sibilancias entre los 16-24 meses, pero no con eczema. Tampoco se observó asociación con los patrones "*Healthy*" y "*Japanese*" y problemas respiratorios en este mismo estudio (64). Así como en el estudio donde se analizaban los patrones dietéticos "*Western*", "*Plant-based*" "*Balanced*" estratificado por etnias, se observó que tanto en los europeos como en sudasiáticos la adherencia al patrón "*Plant-based*" reducía el riesgo de desarrollo de eczema al año de edad y el patrón "*Western*" reducía el riesgo de desarrollo de eczema, pero el patrón "*Balanced*" lo incrementaba únicamente en europeos (58).

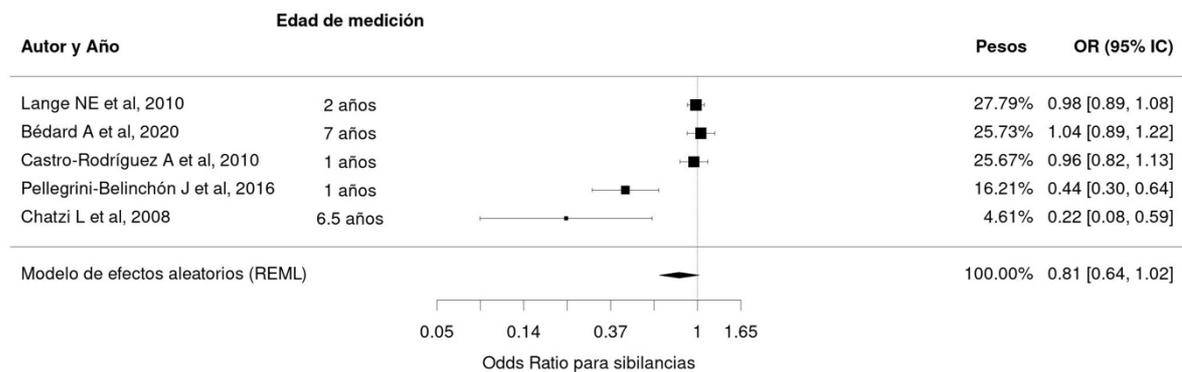
Se realizó un análisis multivariable en todos los estudios excepto en 2 (52,53), y los factores de confusión más importantes fueron: el tabaquismo, el BMI (índice de masa

corporal de la madre), el nivel socioeconómico, el nivel educativo de los padres, la ingesta energética, así como el peso del recién nacido.

### 8.5. Síntesis cuantitativa de los resultados

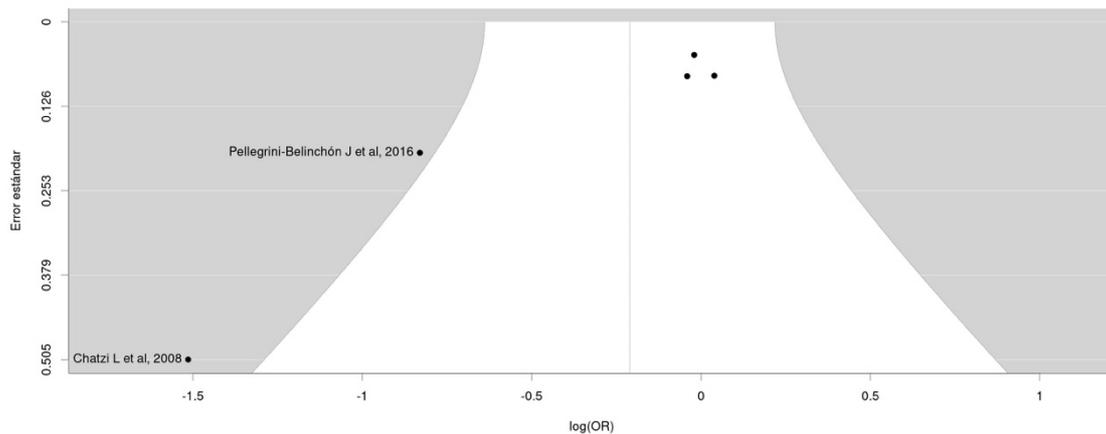
En la figura 2 se muestran los resultados del metaanálisis con los 5 estudios incluidos. Se observa una asociación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea durante el embarazo y el riesgo de sibilancias en la infancia, aunque no se alcanza la significación estadística. Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo los estudios transversales, pero no se observaron cambios significativos en los resultados (OR para estudios de cohortes 0,92 IC95% 0,71-1,19). También se obtuvieron las estimaciones en función de edad ( $\leq 2$  años y  $> 2$  años) y tampoco se observaron diferencias (OR  $\leq 2$  años 0,80 IC95% 0,60-1,07; OR  $> 2$  años 0,52 IC95% 0,11-2,36).

**Figura 2.** Resultados del metaanálisis de 5 estudios.



En la figura 3 se muestra un gráfico de embudo o *funnel plot*. Se observa una distribución asimétrica de los estudios con menor precisión y resultado positivo lo que se relaciona con la presencia de un posible sesgo de publicación.

**Figura 3.** Funnel plot del resultado del metaanálisis



### **8.6. Análisis del riesgo de sesgo**

Para llevar a cabo la evaluación de la calidad metodológica en cada uno de los estudios que se incluyen en esta revisión se utilizó la escala de valoración del sesgo Newcastle-Ottawa (NOS) En las tablas 4 y 5 podemos ver desarrollados el análisis realizado a cada estudio en función de los ítems que componen la escala, cuyo desarrollo se encuentra en los Anexos 2 y 3. El análisis del sesgo de cada uno de los estudios se encuentra en el Anexo 4.

En cuanto a los estudios de cohortes prospectivos, tras la evaluación se han obtenido 11 artículos con bajo riesgo de sesgo (51,55–64) y 1 de alto riesgo de (52). Como se puede observar en la Tabla 4 en el ítem que más difieren es en el outcome, debido a que algunos sólo recogían la información mediante cuestionarios no validados realizados a los padres (52,55,56,58,59,62,64), mientras que otros recogían los datos vinculados a cuestionarios validados o por registros médicos (51,57,60,63). Con respecto a las pérdidas de seguimiento, la gran mayoría presentan un elevado porcentaje, lo cual conlleva un mayor riesgo de sesgo, debido a que normalmente la población que permanece durante todo el estudio es muy diferente a la que desaparece con respecto al nivel socioeconómico o educativo. Solo un estudio no realizó un análisis ajustado por cofactores. (52)

**Tabla 4.** Resumen de la evaluación de calidad metodológica de estudios de cohorte prospectivos

Artículos	COHORTE PROSPECTIVO									Resumen
	Selección				Comparabilidad	Outcome			Score	
	1	2	3	4	1	1	2	3		
Chatzi L et al, 2008	★	★		★	★★		★	★	7	Bajo riesgo
Bédard A et al, 2020	★	★		★	★★		★	★	7	Bajo riesgo
Chantzi L et al, 2013	★	★	★	★	★★	★	★		8	Bajo riesgo
Lange NE et al, 2010	★	★		★	★★		★		6	Bajo riesgo
Chen LW et al, 2020	★	★		★	★★	★	★		7	Bajo riesgo
Shaheen SO et al, 2009	★	★		★	★★		★		6	Bajo riesgo
Castro-Rodríguez JA et al, 2016	★	★		★			★	★	5	Alto riesgo
Loo EXL et al, 2017	★	★	★	★	★★		★		7	Bajo riesgo
Nguyen AN et al, 2017	★	★		★	★★	★	★		7	Bajo riesgo
Miyake Y et al, 2011	★	★		★	★★		★		6	Bajo riesgo
Hanson C et al, 2020	★	★	★	★	★★	★	★		8	Bajo riesgo
Zulyniak MA et al, 2020	★	★		★	★★		★		6	Bajo riesgo

Por otro lado, en los estudios transversales, tres de los artículos han resultado ser estudios buenos (54,65,66); mientras que uno de ellos ha resultado satisfactorio (53). Como se puede observar en la tabla, en el ítem que más difieren es en la comparabilidad, ya que el estudio clasificado como bueno no tenía un análisis ajustado por cofactores (53), hecho que el resto de artículos si tenía (54,65,66). El otro ítem en el cual difieren es en el outcome, debido a que tres recogían la información de cuestionarios validados (54,65,66) y uno solo de entrevistas a los padres con cuestionarios no validados (53).

**Tabla 5.** Resumen de la evaluación de calidad metodológica de estudios transversales

Artículos	TRANSVERSALES								Score	Resumen
	Selección				Comparabilidad	Outcome				
	1	2	3	4	1	1	2			
Pellegrini-Belinchón J et al. 2016	★	★	★	★	★★	★	★	8	Estudio bueno	
Álvarez Zallo N et al. 2018	★	★	★	★		★★		6	Estudio satisfactorio	
J de Batlle et al. 2008	★	★		★ ★	★	★	★	7	Estudio bueno	
J A Castro-Rodriguez et al. 2010	★	★	★	★	★	★★	★	8	Estudio bueno	

## 9. DISCUSION

La presente revisión se ha centrado en estudiar la relación entre la calidad de la dieta materna durante el embarazo y el desarrollo de problemas respiratorios y de alergia en la infancia. Para ello se han incluido 16 estudios que evalúan dicha relación. Doce de ellos emplearon índices definidos *a priori* para evaluar la calidad de la dieta materna basados en el patrón de dieta mediterránea (51–56,59,65,66), en guías dietéticas nacionales americanas (59,60) y holandesas (63) e índices que evalúan propiedades específicas como el efecto inflamatorio de la dieta (57,60). Cinco de ellos evaluaron la calidad de la dieta a través de patrones dietéticos extraídos mediante análisis de componentes principales (58,59,61) y mediante análisis factorial (62,64).

Analizando todos los datos obtenidos de los 12 estudios que empleaban índices, podemos concluir que sólo 5 de ellos han encontrado algún tipo de asociación.

La primera de estas asociaciones es aquella que analiza la adherencia a la dieta mediterránea durante el embarazo y su relación con el desarrollo de sibilancias en la infancia. Aunque 2 estudios (55,65) mostraron un efecto protector, los otros 7 no mostraron asociación (51–54,56,59,66). Tras realizar un metaanálisis en el que se incluyeron 5 estudios, no se observó que un efecto protector claro de la adherencia a la dieta sobre el desarrollo de sibilancias (OR:0,81 IC95% 0,64-1,02). Ello puede ser debido a las diferencias entre las edades de los niños que oscilan entre 1 año y 7 años ya que, las

sibilancias de la primera infancia pueden catalogarse en “transitorias”, “inducidas por virus” o “debidas al verdadero asma”, y por tanto, aquellas observadas sólo durante el primer año pueden ser debidas a la inmadurez pulmonar y podrían desaparecer tras un seguimiento de mayor duración del paciente (43). De hecho, a favor de este dato, en la revisión de *Chun-Min Kang et al.* (67) se observó que la adherencia a la dieta mediterránea presentaba un efecto a corto plazo sobre las sibilancias pero no a largo plazo. En otro metaanálisis (44) realizado con 3 estudios se encontró una asociación inversa entre la alta adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de sibilancias en los primeros 12 meses de vida. Sin embargo, en la presente revisión, en la que se incluyen más estudios que en el metaanálisis, no se observan diferencias por edad, aunque el escaso número de estudios, especialmente en edades más avanzadas es limitante. Los estudios incluidos mostraron una asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea con menor riesgo de sibilancias al año (65) y a los 6,5 años de edad (55) y no se encontró asociación al año, a los dos años y a los 7 años. Además, siguiendo este hilo, en el estudio donde los niños eran evaluados hasta los 8,5 años sí que se vio un efecto protector de la adherencia a la dieta mediterránea con el buen desarrollo de la función pulmonar (56). Al mismo tiempo que en otro estudio que evalúa a los niños hasta los 7,7 años se ha visto que una dieta más inflamatoria tiene un efecto de riesgo con respecto a la función pulmonar (57). Estos hallazgos confirman lo mencionado anteriormente de la importancia del tiempo de seguimiento, ya que la función pulmonar se va adquiriendo con la edad y por tanto el tiempo juega un papel importante.

Otro factor que podría influir en los resultados es el diferente diseño de los estudios, sin embargo, tras realizar el metaanálisis únicamente de estudios de cohorte no se observó un cambio sustancial en los resultados (OR:0,92 IC95% 0,71-1,19). El uso de diferentes escalas de adherencia a la dieta mediterránea también podría influir en el resultado. El *Mediterranean Diet Score de Trichopoulou A et al* adaptado a población de mujeres embarazadas asume los productos lácteos como beneficiosos y el *Mediterranean Diet Score de Psaltopoulou T et al* los asume como “anti-mediterráneos” junto con el consumo de comida rápida. Además, este último índice incluye como “Pro-mediterráneos” el consumo de pasta, arroz y patatas, alimentos que no son típicos de una dieta mediterránea (68). Como es conocido, los lácteos son ricos en vitamina D; con respecto al papel que tienen las vitaminas en estas patologías, de entre todos los estudios publicados, destaca la revisión de *Beckhaus AA et al.*, la cual remarca en especial el efecto que tiene la vitamina

D en el desarrollo pulmonar y la activación del sistema inmune frente a infecciones virales. Al mismo tiempo, con todos los resultados obtenidos en la evidencia previa, se ha llegado a la conclusión del efecto protector que presenta el consumo materno de la vitamina D contra las sibilancias durante la infancia.

Otra de las asociaciones observadas es aquella que estudia la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la atopía y se observa que no siempre es una asociación protectora. Sólo 1 artículo encontró asociación protectora a los 6,5 años de edad (55), frente a otros 2 que no la encontraron a los 7 años (54,56) y a los 3 años (59). En relación con este resultado, en *Amati F et al* (69) observaron, que, aunque la dieta mediterránea no siempre muestra un efecto protector frente a atopía, asma y eczema, está asociada a una menor probabilidad de trastornos alérgicos como resultado del cumplimiento de la dieta mediterránea tanto de la madre como de la descendencia. Entre los estudios incluidos en esta revisión sólo el estudio de Chatzi et al, 2008 (55) en el que se observó un efecto protector frente a atopía y sibilancias, tuvo en cuenta la adherencia a la dieta mediterránea en el niño. Una mayor investigación sobre los impactos de la adherencia a la dieta mediterránea de la descendencia sobre la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea materna y problemas respiratorios y de alergia en la infancia es necesaria.

En cuanto a la asociación de la dieta mediterránea durante el embarazo y asma no se encontró asociación en ningún estudio (54,56,59). Los 3 estudios se realizaron en población no mediterránea (Reino Unido, EEUU México), pero se emplearon escalas de dieta mediterránea validadas en población mediterránea, por lo que podrían no ser adecuadas para valorar la calidad de la dieta en dichas poblaciones con patrones de dieta diferentes (56). El índice AHEI puesto que se basa en guías dietéticas más internacionales, podría ser la escala empleada, ya que podría adaptarse mejor a poblaciones no mediterráneas (56). En revisiones sistemáticas previas tampoco se encontró relación entre la dieta mediterránea durante el embarazo y asma (*Yin Zhang MSc et al* y *la de Carlotta Biagi*). (44,70)

Finalmente, al igual de lo que se observó en la revisión sistemática de *Yin Zhang MSc et al* y *la de Carlotta Biagi* (44,70) con respecto a la relación de la dieta mediterránea y su efecto sobre otro tipo de procesos respiratorios, no se encontró relación con rinitis y con ojos llorosos pero sí con la reducción de estornudos. Este último hallazgo, también debería analizarse más en profundidad, ya que la presencia de estos signos puede ser

debido a múltiples causas, tales como alergia en presencia de agentes patógenos en la nariz o el frío.

En cuanto a los estudios que analizaron la calidad de la dieta mediante índices basados en guías dietéticas nacionales cabe destacar se encontraron escasos estudios que utilizaron 3 tipos de índices, *Healthy Eating Index* (HEI) (37) y el *Alternate Healthy Eating Index* modificado para embarazo (AHEI-P)(39) y, un índice de 15 ítems construido para valorar la adherencia a las guías dietéticas holandesas (71). Solo se encontró asociación entre la alta calidad de la dieta valorada mediante el índice HEI y con menor riesgo de asma a los 3, 5 y 9 años en población irlandesa (60). Sin embargo, no se encontró asociación entre AHEI-P y el índice holandés con asma en población de EEUU a los 3 años (59) y en población holandesa a los 10 años respectivamente (63). Tampoco se observó asociación entre 2 índices y sibilancias, eczema, infección respiratoria y atopia. No se han encontrado tras revisiones sistemáticas previas que analizaran dichas asociaciones.

Acerca de este resultado podemos ver que la controversia entre los estudios podría estar relacionada con las diferencias entre los índices. Los 3 ítems difieren en el número de ítems y las puntuaciones. AHEI-P y el índice holandés están adaptados a población de mujeres embarazadas. Ambos incorporan suplementos vitamínicos, pero solo el índice holandés incluye el consumo de alcohol. Sin embargo, el índice HEI no está adaptado a población de embarazadas. Existe evidencia de que el índice AHEI predice con mayor precisión el riesgo de enfermedad que el HEI (59) y por tanto, es el que se debería tomar como ejemplo.

Referente al grado inflamatorio de la dieta durante la gestación y su relación con estas patologías, tampoco encontramos dentro nuestras fuentes de información ninguna revisión sistemática donde se analice. En los dos estudios incluidos en esta revisión que lo analizan, se emplearon como variables resultado el asma (52) y en uno de ellos también las sibilancias y la función pulmonar (57). En ambos se empleó el “Dietary inflammatory index (DII)” y se midieron los problemas respiratorios en varias visitas. Se observaron resultados inconsistentes con respecto al asma ya que en un estudio se observó un aumento del riesgo de asma cuanto mayor nivel inflamatorio de la dieta a los 3, 5 y 9 años (52) y otro no encontró asociación a los 3,3 y 7,7 años (57). En cambio, este último sí observó un menor flujo respiratorio si la dieta tenía más contenido inflamatorio.

En relación a estos resultados, hay evidencia de que un alto contenido inflamatorio en la dieta puede actuar sobre el epitelio pulmonar, provocando mayor reactividad y cierre de las vías pulmonares, provocando así el menor flujo respiratorio. En cambio, como el asma está altamente influenciado también por alérgenos ambientales y una susceptibilidad genética, es probable que el componente inflamatorio de la dieta materna no sea uno de los factores con mayor riesgo para producir su aparición (43). Además, Dietary inflammatory index (DII)” incluye el consumo de diversos tipos de ácidos grasos y vitaminas y minerales entre ellos el zinc, con el que se han realizado numerosos análisis que promueven el uso de la complementación de la alimentación materna con este oligoelemento para mejorar los síntomas respiratorios que produce el asma. Siguiendo en esta línea, otras investigaciones indicaron que la ingesta de altas cantidades de ácidos grasos n-3 y menor de ácidos grasos n-6 pueden reducir el riesgo de asma y sibilancias. (45) Al mismo tiempo, por el efecto antioxidante de la vitamina E y su capacidad para inhibir la secreción de IL-4 por parte de los linfocitos T, se ha especulado acerca del papel que tiene la suplementación con esta vitamina para la protección frente al desarrollo de asma (43). Debido a la escasez de estudios, son necesarias futuras investigaciones que evalúen el efecto del grado inflamatorio de la dieta materna en el embarazo, así como la incorporación a la dieta de ciertas vitaminas o oligoelementos, en el desarrollo de problemas respiratorios y de alergia en la descendencia.

Por último, en cuanto a la última variable de exposición estudiada, el patrón dietético durante el embarazo y su relación con las enfermedades respiratorias, hasta el momento solo la revisión sistemática de *Nan Lv et al.* (72) recalcó que no existía relación entre el patrón dietético y el asma. Se estudiaron los patrones “*Western*”, “*Prudent*”, “*Health conscious*”, “*Traditional*”, “*Processed*”, “*Vegetarian*”, “*Confectionary*”, *VFR* (vegetales, fruta y arroz), *SfN* (marisco y fideos) y *PCP* (pasta, queso y carne procesada), *Healthy*, *Japanese*, “*Plant-based*” “*Balanced*”. Algunos de ellos hacen referencia a patrones dietéticos saludables y otros no saludables. Aunque presentan similitudes, en diferentes países y cohortes no son comparables (59).

De manera sorprendente se observa que de todos ellos solo 2 muestran un el efecto protector del patrón *Western* sobre el desarrollo de eczema y sibilancias respectivamente (58,64); así como en otro de los estudios donde observan que el patrón *SfN* (marisco y fideos) reduce el riesgo de desarrollo de atopia . También destaca el estudio que estratifica

a la población por etnias, donde indica que los sudasiáticos y europeos que consumen un patrón “*Plant-based*” reducen el riesgo de desarrollo de eczema y, en cambio, solo en europeos que consumen un patrón “*Balanced*” incrementan el riesgo para el desarrollo de eczema en la infancia. (58)

Al contrario, 4 de los estudios indican que no hay asociación con ningún patrón en concreto con el desarrollo de sibilancias, asma, atopia, infecciones respiratorias de vías inferiores, eccema y función pulmonar en los niños (59,61,62,64). Con todos estos datos podemos observar que al llevar a cabo una valoración de la exposición de manera diferente en cada uno y teniendo en cuenta los recursos alimenticios y culturas diferentes en cada uno de los países donde se han realizado los estudios es difícil establecer conclusiones. Por ello es necesario, de cara a futuros estudios, el uso de herramientas que evalúen la calidad de la dieta extrapolables a la gran mayoría de la población mundial. En este sentido, dado que los métodos basados en el análisis de datos principales son más específicos de la población, el uso de índices definidos a priori como la adherencia de la dieta mediterránea o AHEI es más relevante en términos de salud pública (56).

Con todo lo anteriormente expuesto podemos resaltar una serie de limitaciones en esta revisión sistemática. Los estudios incluidos en la revisión sistemática muestran una gran heterogeneidad en sus características y resultados. Los estudios difieren en la medida de la calidad de la dieta durante el embarazo utilizando índices o patrón alimentarios que difieren en el número y tipo de ítems, puntuaciones y puntos de corte. Algunos de ellos utilizaron puntos de corte estandarizados en diversas poblaciones, pero otros estudios utilizaron cuartiles o tertiles estableciendo puntos de corte específicos de la población y reduciendo la capacidad de generalizar los resultados a otras poblaciones. Todos los índices y patrones se obtuvieron a partir de un CFCA validado con diferente número de ítems. La medida de la dieta con un CFCA, que, aunque se considera un método fiable para medir la dieta, se relaciona con un sesgo de memoria que podría aumentar en aquellos estudios en los que se obtuvo la información de la dieta tiempo después de la gestación. También aumenta el sesgo de información en aquellos estudios en los que los cuestionarios fueron autoadministrados por las madres en comparación aquellos en los que se llevó a cabo una entrevista con personal entrenado.

El momento de medición de la dieta durante el embarazo también puede influir en la inconsistencia en los resultados. La mayoría de los estudios han realizado una única medición de la dieta durante el embarazo, algunos en el primer trimestre y otros en el segundo o tercer trimestre. La medida de la dieta en un punto cercano al final del embarazo podría no contemplar la dieta al inicio del embarazo que es cuando comienza el desarrollo de las vías aéreas y el sistema inmune (59) aunque no se conoce exactamente cómo y en qué momento influye la dieta materna consumida durante la gestación en el sistema pulmonar y por tanto en el consiguiente desarrollo de las patologías estudiadas.

La medida de los problemas respiratorios y alérgicos también fue diversa entre estudios. La mayoría de estudios utilizó cuestionarios ad hoc que se administraban a los padres. De los 16 estudios solo 6 utilizaron cuestionarios validados basados en el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* (51,53,57,63,64,66). Solo en uno de los estudios se recogió la información a partir del historial médico. Además, la edad de los niños también variaba ya que osciló entre 1 y 10 años.

Por otro lado, también se debe tener en cuenta que algunos estudios fueron realizados en países asiáticos donde el efecto del cambio de una dieta más oriental a occidental tiene mucho más efecto que en países que ya pertenecen a un país occidental y no es tan evidente el cambio. Siguiendo con este hilo, también es difícil establecer conclusiones cuando se habla de calidad de la dieta o adherencia a la dieta mediterránea cuando se comparan dos países con un tipo de agricultura y acceso a alimentos completamente diferentes, como podría ser el caso de España con respecto a Reino Unido. Es de entender que en los países mediterráneos la dieta de por sí es considerada de mayor calidad ya que el clima permite cultivar una dieta más mediterránea basada en frutas, verduras, frutos secos, aceite de oliva... En comparación con los países del norte de Europa donde por las circunstancias meteorológicas su dieta está mucho más limitada y por tanto es peor conseguir una mejor calidad.

Por otro lado, como se ha podido observar con la evaluación del riesgo de sesgo, la gran mayoría de estos estudios de cohorte se consideran con bajo riesgo del mismo y los transversales con un riesgo de sesgo moderado. Es conocido que los estudios prospectivos tienen un nivel de evidencia mayor que el resto de estudios observacionales. Sin embargo, para tener a disposición un mayor número de artículos en esta revisión, no solo se emplearon estudios prospectivos, sino también transversales, que presentan menor nivel

de evidencia científica. Las principales limitaciones de los estudios se centraron en la medición de la exposición y de las variables resultado como ya se ha explicado con anterioridad. Cabe destacar que la mayoría de los estudios utilizó un análisis multivariable con el ajuste de gran cantidad de factores de confusión. Sin embargo, solo 3 de ellos incluyeron en los análisis la calidad de la dieta del niño. Otros factores de confusión que se consideran realmente relevantes son: el tabaquismo, la ingesta calórica, el nivel socioeconómico familiar, el nivel educativo familiar, el peso del recién nacido y la prematuridad.

Otra limitación que se puede destacar es que, aunque se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y con un enfoque sistemático sólo se realizó la búsqueda en dos bases de datos con lo que es posible no haber podido abarcar todo el conocimiento sobre el tema.

Por otro lado, el sesgo de publicación es otra de las limitaciones importantes de las revisiones sistemáticas. Este sesgo consiste en una alteración en los resultados debido a que es más común publicar los estudios que concluyen con resultados a favor de las hipótesis planteadas. De esta manera, se tiende a sobreestimar el efecto o asociación que se estudia porque no se incluyen los estudios no publicados que van en el sentido contrario. En este caso, los resultados probablemente están más influidos por estudios que no han encontrado asociación entre la dieta materna durante el embarazo con el desarrollo de asma, eczema y otras patologías respiratorias. En el *funnel plot* para la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de sibilancias se observa un posible sesgo de publicación en dicha asociación, sin embargo, la interpretación de dicho gráfico debe realizarse con cautela debido al limitado número de artículos.

En resumen, en la presente revisión sistemática, que incluyó 16 estudios, no se muestra clara evidencia de la asociación entre la dieta materna durante la gestación con el desarrollo de enfermedades respiratorias y alergia en los niños. En la variabilidad de los resultados se observan tanto efectos protectores como de aumento de riesgo. Sin embargo, debido a diferencias en las variables de exposición (adherencia a la dieta mediterránea, grado inflamatorio de la dieta, calidad de la dieta o patrón alimentario), características de la población, diseño de estudios, técnicas de medición de la exposición y variables resultado a estudio (asma, sibilancias, eczema, atopia, infecciones respiratorias) la comparabilidad entre estudios es difícil, de manera, que no es posible extraer resultados

concluyentes. La evidencia obtenida en esta revisión destaca el creciente interés en el futuro estudio de las asociaciones sobre todo con patrones dietéticos mejor caracterizados y que reflejen el consumo actual en las distintas poblaciones mundiales. Ensayos controlados aleatorios podrían proporcionar evidencia con mayor precisión.

## 10. CONCLUSIÓN

Se ha realizado una revisión sistemática en la que se han incluido 16 estudios. Los resultados obtenidos no ofrecen la posibilidad de establecer una clara asociación entre la calidad de la dieta durante el embarazo y el desarrollo de problemas respiratorios y de alergia en la infancia.

Los índices definidos a priori más frecuentemente utilizados para estudiar esta relación son índices basados en la adherencia a la dieta mediterránea según *Trichopoulou A et al* y *Psaltopoulou T et al*. Ambos difieren en la cantidad de ítems y en la clasificación de alimentos perjudiciales y beneficiosos durante el embarazo siendo el índice *Trichopoulou A et al*, una opción más recomendable. También se han utilizado, aunque de manera limitada, índices que se basan en guías dietéticas nacionales a través del *Healthy Eating Index* (HEI), validado a nivel internacional pero no adaptado a embarazadas, y el *Alternate Healthy Eating Index* modificado para embarazo (AHEI-P) basados en guía dietéticas americanas y un índice construido para valorar la adherencia a las guías dietéticas holandesas. Otros estudios han utilizado el Dietary Inflammatory Index (DII) Score para evaluar los efectos del potencial inflamatorio de la dieta, aunque de manera escasa.

Se detectaron los patrones dietéticos a posteriori “Western”, “Prudent”, “Health conscious”, “Traditional”, “Processed”, “Vegetarian”, “Confectionary”, VFR (vegetales, fruta y arroz), SfN (marisco y fideos) y PCP (pasta, queso y carne procesada), Healthy, Japanese, “Plant-based” “Balanced” en poblaciones de EEUU, Reino Unido, Canadá, Singapur y Japón.

En cuanto a la asociación de la adherencia a la dieta mediterránea con el desarrollo de estas patologías, no se ha observado una asociación clara entre la adherencia a dicho patrón dietético durante el embarazo y la reducción de riesgo de sibilancias en la infancia. Los análisis de sensibilidad no mostraron diferencias en cuanto a la edad de los niños y al tipo de diseño. Los estudios fueron inconsistentes también para la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la atopia en la infancia poniendo de manifiesto la

importancia de incluir en los análisis la adherencia a la dieta mediterránea en el niño. Los resultados no mostraron evidencia de asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y asma, rinitis y eczema. No obstante, estos resultados hay que interpretarlos con cautela debido al escaso número de estudios y a la heterogeneidad entre ellos.

Con respecto a la asociación de la calidad de dieta durante el embarazo evaluada a través de índices basados en guía nacionales se encontraron escasos estudios y no se obtuvieron resultados concluyentes. Se observó asociación entre el índice HEI y con menor riesgo de asma a los 3, 5 y 9 años en población irlandesa a pesar de no estar adaptado a población de mujeres embarazadas. Sin embargo, AHEI-P y el índice holandés, a pesar de estar adaptados a población de embarazadas y diferir en el ítem de consumo de alcohol y los suplementos dietéticos, no mostraron asociaciones positivas con lo que mayor investigación con dichos ítems es necesaria para establecer su utilidad el estudio del efecto de la dieta en la salud respiratoria.

Mayores puntuaciones del Dietary Inflammatory Index (DII) Score mostraron una asociación con mayor riesgo de asma a diferentes edades en un mismo estudio y con peor función pulmonar a los 7 años de edad. Por ello este índice podría ser útil para estudiar el efecto de la calidad de la dieta durante el embarazo y el desarrollo de problemas respiratorios en la infancia. Sin embargo, es necesario aumentar la evidencia al respecto debido al escaso número de estudios.

En cuanto al estudio de patrones dietéticos *a posteriori* no se observan patrones comunes entre estudios que muestran efectos similares. Aunque algunos de ellos presentan similitudes pudiendo definirse como patrones más saludables y menos saludables difieren sustancialmente en el número y tipo de alimentos lo que hace difícil su comparabilidad. Así pues, el uso de índices definidos *a priori* es más relevante en términos de salud pública.

Se recomienda para futuros estudios, utilizar instrumentos validados para la medida de la dieta a partir de encuestas con personal entrenado y para la evaluación de los problemas respiratorios y de alergia incluyendo medidas más objetivas como la función pulmonar, realizar la medición de la dieta al inicio y durante el embarazo en diferentes momentos, presentar las estimación de asociación tanto tratando la variable de dieta de forma continua como por cuartiles o terciles incluyendo en el estudio varios índices *a priori* para valorar sus efectos, y un análisis multivariable incluyendo los factores de confusión más

relevantes como el tabaquismo, la ingesta calórica, el nivel socioeconómico familiar, el nivel educativo familiar, el peso del recién nacido, la prematuridad y la calidad de dieta del niño.

La evidencia obtenida en esta revisión destaca el creciente interés en el futuro estudio de las asociaciones sobre todo con patrones dietéticos mejor caracterizados y que reflejen el consumo actual en las distintas poblaciones mundiales. Todo ello contribuirá a un conocimiento más profundo en la asociación entre la calidad de la dieta materna durante el embarazo y el desarrollo de problemas respiratorios y de alergia en la infancia para poder establecer recomendaciones a la población.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* [Internet]. 2004 May [cited 2022 Apr 27];59(5):469–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15080825/>
2. Gillman MW. Developmental Origins of Health and Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Oct 27 [cited 2022 Apr 27];353(17):1848. Available from: </pmc/articles/PMC1488726/>
3. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: Food for thought. *Nat Rev Immunol*. 2006 Nov 13;6(11):869–74.
4. Chung HL. Asthma in childhood: a complex, heterogeneous disease. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 27];54(1):1. Available from: </pmc/articles/PMC3040359/>
5. Amundson D, Seda G, Daheshia M. Recognizing asthma mimics and asthma complications. *Mil Med* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 27];176(10):1162–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128653/>
6. Hakonarson H, Bjornsdottir US, Ostermann E, Arnason T, Adalsteinsdottir AE, Halapi EVA, et al. Allelic frequencies and patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for asthma and atopy in Iceland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 1;164(11):2036–44.
7. McNerny TK. *Tratado de pediatría*. 2011;
8. Pasterkamp H. *The History and Physical Examination*. *Kendig's Disord Respir*

- Tract Child [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 27];75. Available from: [/pmc/articles/PMC7149736/](#)
9. Kendig. Enfermedades respiratorias en niños. 9ª Edición - 2019 - Edimeinter [Internet]. [cited 2022 Mar 1]. Available from: <https://edimeinter.com/catalogo/pediatriayneonatologia/kendig-enfermedades-respiratorias-ninos-9a-edicion-2019/>
  10. Sardón Prado O, Fidalgo Marrón L, González Pérez-Yarza E, Prado S, Marrón F, González Pérez-Yarza L. Evaluación básica de la función pulmonar en el niño colaborador. [cited 2022 Apr 27]; Available from: [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)
  11. Salam M, Li Y-F, Langholz B, Gilliland F. Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma. *J Asthma* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2022 Apr 27];42(6):513–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293548/>
  12. Viljoen K, Segurado R, O'Brien J, Murrin C, Mehegan J, Kelleher CC. Pregnancy diet and offspring asthma risk over a 10-year period: the Lifeways Cross Generation Cohort Study, Ireland. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Apr 27];8(2):e017013. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/2/e017013>
  13. Stick S. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. *Thorax* [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2022 Apr 27];55(7):587–94. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/55/7/587>
  14. Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Apr 27];65(1):97–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16441949/>
  15. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ Br Med J* [Internet]. 1989 [cited 2022 Apr 27];298(6673):564. Available from: [/pmc/articles/PMC1835925/?report=abstract](#)
  16. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O, et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2022 Apr 27];85(2):530–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17284754/>
  17. Shaheen SO, Adcock IM. The Developmental Origins of Asthma. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0893ED> [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2022 Apr 27];180(8):690–1. Available from: [www.goldcopd.com/GuidelinesResources.asp](http://www.goldcopd.com/GuidelinesResources.asp)

18. Pham MN, Bunyavanich S. Prenatal Diet and the Development of Childhood Allergic Diseases: Food for Thought. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Apr 27];18(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30229317/>
19. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, Ballester F, Barros H, Basterrechea M, et al. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Apr 27];46(5):1465–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338907/>
20. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Antó JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Apr 27];37(4):518–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17430348/>
21. Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Apr 27];7(3):109–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9116874/>
22. Allan K, Kelly FJ, Devereux G. Antioxidants and allergic disease: a case of too little or too much? *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Apr 27];40(3):370–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19968654/>
23. Feary J, Britton J. Dietary supplements and asthma: another one bites the dust. *Thorax* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2022 Apr 27];62(6):466–8. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/62/6/466>
24. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, et al. Oral magnesium and vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2003 Oct [cited 2022 Apr 27];33(10):1355–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14519140/>
25. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2000 Nov 4 [cited 2022 Apr 27];356(9241):1573–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11075775/>
26. Murr C, Schroecksnadel K, Winkler C, Ledochowski M, Fuchs D. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Med Hypotheses* [Internet]. 2005 [cited 2022 Apr 27];64(5):973–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15780494/>
27. Jacobs DR, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in

- research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003 [cited 2022 Apr 27];78(3 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12936941/>
28. Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2004 [cited 2022 Apr 27];104(4):615–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15054348/>
  29. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2001 [cited 2022 Apr 27];73(1):1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11124739/>
  30. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Apr 27];13(1):3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790957/>
  31. Wirt A, Collins CE. Diet quality--what is it and does it matter? *Public Health Nutr* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 3];12(12):2473–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19335941/>
  32. Panagiotakos D.  $\alpha$ -priori versus  $\alpha$ -posterior methods in dietary pattern analysis: a review in nutrition epidemiology. *Nutr Bull* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2022 May 3];33(4):311–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1467-3010.2008.00731.x>
  33. Bingham SA, Welch AA, McTaggart A, Mulligan AA, Runswick SA, Luben R, et al. Nutritional methods in the European Prospective Investigation of Cancer in Norfolk. *Public Health Nutr* [Internet]. 2001 Jun [cited 2022 Apr 27];4(3):847–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11415493/>
  34. Rogers I, Emmett P. Diet during pregnancy in a population of pregnant women in South West England. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 1998 [cited 2022 Apr 27];52(4):246–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9578336/>
  35. Chatzi L, Melaki V, Sarri K, Apostolaki I, Roumeliotaki T, Georgiou V, et al. Dietary patterns during pregnancy and the risk of postpartum depression: the mother-child “Rhea” cohort in Crete, Greece. *Public Health Nutr* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Apr 27];14(9):1663–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477412/>
  36. Fawzi WW, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Willett WC, Gillman MW. Calibration of a semi-quantitative food frequency questionnaire in early pregnancy. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 Apr 27];14(10):754–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15519898/>

37. Krebs-Smith SM, Pannucci TRE, Subar AF, Kirkpatrick SI, Lerman JL, Tooze JA, et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Apr 27];118(9):1591–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146071/>
38. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 27];17(8):1689–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23941862/>
39. Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Oken E, Gillman MW. Dietary quality during pregnancy varies by maternal characteristics in Project Viva: a US cohort. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Apr 27];109(6):1004–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19465182/>
40. Northstone K, Emmett PM, Rogers I. Dietary patterns in pregnancy and associations with nutrient intakes. *Br J Nutr* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Apr 27];99(2):406. Available from: [/pmc/articles/PMC2492390/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1742492390/)
41. de Seymour J, Chia A, Colega M, Jones B, McKenzie E, Shirong C, et al. Maternal Dietary Patterns and Gestational Diabetes Mellitus in a Multi-Ethnic Asian Cohort: The GUSTO Study. *Nutrients* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2022 Apr 27];8(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27657116/>
42. Okubo H, Murakami K, Sasaki S, Kim MK, Hirota N, Notsu A, et al. Relative validity of dietary patterns derived from a self-administered diet history questionnaire using factor analysis among Japanese adults. *Public Health Nutr* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 27];13(7):1080–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/relative-validity-of-dietary-patterns-derived-from-a-selfadministered-diet-history-questionnaire-using-factor-analysis-among-japanese-adults/612DF71E3EDE99E81A55D7A740AFCF75>
43. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedón JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Mar 1];70(12):1588–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26296633/>
44. Zhang Y, Lin J, Fu W, Liu S, Gong C, Dai J. Mediterranean diet during pregnancy and childhood for asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(7):949–61.
45. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. What Are the Effects of a Mediterranean Diet on Allergies and Asthma in Children? *Front Pediatr* [Internet]. 2017 Apr 21

[cited 2022 Apr 27];5:72. Available from: </pmc/articles/PMC5399020/>

46. Amati F, Hassounah S, Swaka A. The impact of mediterranean dietary patterns during pregnancy on maternal and offspring health. *Nutrients*. 2019;11(5).
47. El movimiento Realfooding como alternativa al etiquetado Nutri-Score The Realfooding movement as an alternative to Nutri-Score labelling - E-Prints Complutense [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/66804/>
48. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
49. Wells G, Shea B, Robertson J, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis.
50. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J Stat Softw* [Internet]. 2010 Aug 5 [cited 2022 May 3];36(3):1–48. Available from: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v036i03>
51. Chatzi L, Garcia R, Roumeliotaki T, Basterrechea M, Begiristain H, Iñiguez C, et al. Mediterranean diet adherence during pregnancy and risk of wheeze and eczema in the first year of life: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. *Br J Nutr* [Internet]. 2013 Dec 14 [cited 2022 Apr 27];110(11):2058–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23680284/>
52. Castro-Rodriguez JA, Ramirez-Hernandez M, Padilla O, Pacheco-Gonzalez RM, Pérez-Fernández V, Garcia-Marcos L. Effect of foods and Mediterranean diet during pregnancy and first years of life on wheezing, rhinitis and dermatitis in preschoolers. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Nov 15;44(5):400–9.
53. Alvarez Zallo N, Aguinaga-Ontoso I, Alvarez-Alvarez I, Marin-Fernandez B, Guillén-Grima F, Azcona-San Julián C. Influence of the Mediterranean diet during pregnancy in the development of wheezing and eczema in infants in Pamplona, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018 Jan 1;46(1):9–14.
54. De Batlle J, Garcia-Aymerich J, Barraza-Villarreal A, Antó JM, Romieu I. Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct;63(10):1310–6.
55. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. *Pediatr Allergy*

- Immunol. 2007 Sep;18(6):480–5.
56. Bédard A, Northstone K, John Henderson A, Shaheen SO. Mediterranean diet during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes: Birth cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(3).
  57. Hanson C, Rifas-Shiman SL, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Gold D, et al. Associations of Prenatal Dietary Inflammatory Potential with Childhood Respiratory Outcomes in Project Viva. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):945-952.e4.
  58. Zulyniak MA, de Souza RJ, Shaikh M, Ramasundarahettige C, Tam K, William N, et al. Ethnic differences in maternal diet in pregnancy and infant eczema. *PLoS One*. 2020 May 1;15(5).
  59. Lange NE, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Gold DR, Gillman MW, Litonjua AA. Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 1];126(2):250. Available from: [/pmc/articles/PMC2917539/](#)
  60. Erratum: Maternal dietary inflammatory potential and quality are associated with offspring asthma risk over 10-year follow-up: the Lifeways Cross-Generation Cohort Study (*American Journal of Clinical Nutrition* (2020) 111 (440-447) DOI: 10.1093/ajcn/nqz297. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(4):921.
  61. Shaheen SO, Northstone K, Newson RB, Emmett PM, Sherriff A, Henderson AJ. Dietary patterns in pregnancy and respiratory and atopic outcomes in childhood. *Thorax*. 2009;64(5):411–7.
  62. Loo EXL, Ong L, Goh A, Chia AR, Teoh OH, Colega MT, et al. Effect of Maternal Dietary Patterns during Pregnancy on Self-Reported Allergic Diseases in the First 3 Years of Life: Results from the GUSTO Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017 Jul 1;173(2):105–13.
  63. Nguyen AN, Elbert NJ, Pasmans SGMA, Kiefte-de Jong JC, De Jong NW, Moll HA, et al. Diet quality throughout early life in relation to allergic sensitization and atopic diseases in childhood. *Nutrients*. 2017 Aug 5;9(8).
  64. Miyake Y, Okubo H, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Maternal dietary patterns during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24months: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(7):734–41.
  65. Pellegrini-Belinchón J, Lorente-Toledano F, Galindo-Villardón P, González-Carvajal I, Martín-Martín J, Mallol J, et al. Factors associated to recurrent wheezing in infants under one year of age in the province of Salamanca, Spain: Is

- intervention possible? A predictive model. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5):393–9.
66. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Pérez-Fernández V, Martinez-Torres A, Mallol J. Olive oil during pregnancy is associated with reduced wheezing during the first year of life of the offspring. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):395–402.
  67. Kang CM, Chiang BL, Wang LC. Maternal Nutritional Status and Development of Atopic Dermatitis in Their Offspring. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;
  68. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jun 26 [cited 2022 Apr 27];348(26):2599–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826634/>
  69. Amati F, Hassounah S, Swaka A. The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. *Nutrients* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Apr 27];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31108910/>
  70. Biagi C, Di Nunzio M, Bordoni A, Gori D, Lanari M. Effect of adherence to mediterranean diet during pregnancy on children’s health: A systematic review. *Nutrients*. 2019 May 1;11(5).
  71. Nguyen AN, de Barse LM, Tiemeier H, Jaddoe VWV, Franco OH, Jansen PW, et al. Maternal history of eating disorders: Diet quality during pregnancy and infant feeding. *Appetite*. 2017 Feb 1;109:108–14.
  72. Lv N, Xiao L, Ma J. Dietary pattern and asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy*. 2014 Aug 12;(7):105–21.

## 12. ANEXOS

**Anexo 1:** Lista de comprobación de los ítems necesarios a cumplir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA.

Section and topic	Item #	Checklist item
<b>Title</b>		
Title	1	Identify the report as a systematic review.
<b>Abstract</b>		
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist (Table 2).
<b>Introduction</b>		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.
<b>Methods</b>		
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.
	13d	Describe any methods used to synthesise results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesised results.
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.
<b>Results</b>		
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram (see Fig 1).
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.

Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesised results.
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.
<b>Discussion</b>		
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.
<b>Other information</b>		
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.
Availability of data, code, and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.

**Anexo 2:** Escala de valoración del sesgo para estudios de cohortes Newcastle-Ottawa

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE  
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

**Selection**

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records)
  - b) structured interview
  - c) written self report
  - d) no description
  
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes
  - b) no

### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor)
  - b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment
  - b) record linkage
  - c) self report
  - d) no description
  
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
  - b) no
  
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
  - c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

**Anexo 3:** Escala de valoración del sesgo para estudios transversales Newcastle-Ottawa

### **Newcastle-Ottawa Scale adapted for cross-sectional studies**

**Selection:** (Maximum 5 stars)

1) Representativeness of the sample:

- a) Truly representative of the average in the target population. (all subjects or random sampling)

- b) Somewhat representative of the average in the target population. (non-random sampling)
- c) Selected group of users.
- d) No description of the sampling strategy.

2) Sample size:

- a) Justified and satisfactory.
- b) Not justified.

3) Non-respondents:

- a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory.
- b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
- c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.

4) Ascertainment of the exposure (risk factor):

- a) Validated measurement tool.
- b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.
- c) No description of the measurement tool.

**Comparability:** (Maximum 2 stars)

1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.

- a) The study controls for the most important factor (select one).
- b) The study control for any additional factor.

**Outcome:** (Maximum 3 stars)

1) Assessment of the outcome:

- a) Independent blind assessment.
- b) Record linkage.
- c) Self report.
- d) No description.

2) Statistical test:

- a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value).
- b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

**Anexo 4:** Análisis de sesgos de cada uno de los estudios incluidos en la revisión.

- **Estudios de cohortes:**

**Artículo 1: Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. Chatzi L et al.**

**Selection**

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ★**  
“Women presenting for antenatal care at all general practices in Menorca, a Mediterranean island in Spain, over a 12 month period starting in mid-1997 were recruited. 460 children were included in the analysis after 6.5 years of follow-up”
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ★** *Todos los sujetos se reclutan igual.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ★** *Todos los pacientes están sanos al inicio del estudio*
- b) no

**Comparability**

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_** (select the most important factor) ★ *“The following variables were considered as potential confounding factors: maternal social class and education, birth weight...”*
- b) study controls for any additional factor** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)★ *Análisis multivariable teniendo en cuenta otros factores de confusión.*

**Outcome**

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report *Entrevista a padres, no cuestionario validado*
- d) no description *No se indica como se recoge la información de la dieta*

- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ “460 children were included in the analysis after 6.5 years of follow-up”
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohort
- a) complete follow up - all subjects accounted for
  - b) **subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost** - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ★ “A total of 482 children were subsequently enrolled and 468 provided complete outcome data after 6.5 years of follow up. Eight children were excluded from the analysis because of implausible values for total energy intake”
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

**Artículo 2: Mediterranean diet during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes: birth cohort study. Bédard A et al.**

**Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
  - b) **somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community** ★ “(ALSPAC) is a population-based birth cohort which recruited 14 541 predominantly white pregnant women resident in Avon, UK with expected dates of delivery April 1, 1991 to December 31, 1992. These pregnancies resulted in 13972 singleton or twin children who were alive at 1 year of age”
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** ★ *Todos los sujetos se reclutan igual.*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
- a) secure record (eg surgical records)
  - b) structured interview
  - c) written self report
  - d) no description *No se indica como se recoge la información de la dieta*
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
- a) **yes** ★ *Los pacientes están sanos al inicio del estudio.*
  - b) no

**Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
- a) **study controls for \_\_\_\_\_** (select the most important factor) ★ “We selected potential confounding factors which are known to be associated with one or

more of the outcomes of interest: maternal age at delivery, sex of child, multiple pregnancy, season of birth and maternal history of atopic diseases”.

**b) study controls for any additional factor** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) ★ *Análisis multivariable teniendo en cuenta diversos factores de confusión.*

## Outcome

### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description *No se indica como se recoge la información de la dieta*

### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *“The cohort has been followed since birth with annual questionnaires and, since age 7 years, with objective measures in annual research clinics”*
- b) no

### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_\_** % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ★ *“the results of our inverse probability weighting analysis confirmed that loss to follow-up is unlikely to have biased our results”*
- c) follow up rate < \_\_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost d) no statement

**Artículo 3: Mediterranean diet adherence during pregnancy and risk of wheeze and eczema in the first year of life: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother–child cohort studies. Chatzi L et al.**

## Selection

### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community** ★ *“We studied 1771 mother–newborn pairs from the Spanish multi-centre ‘INMA’ (Infancia y Medio Ambiente) study (Gipuzkoa, Sabadell and Valencia) and 745 pairs from the ‘RHEA’ study in Crete, Greece”*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort** ★ *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records)
  - b) structured interview
  - c) **written self report** ★ *“In the INMA cohort, a FFQ was administered by trained interviewers; The RHEA FFQ was administered”*
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) **yes** ★ *Todos los pacientes al inicio del estudio estaban sanos.*
  - b) no

### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) **study controls for** \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ★ *“Multivariable log-binomial regression models were further used to examine the association...after adjusting for confounders: maternal and paternal education, birth weight, preterm birth...”*
  - b) **study controls for any additional factor** ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) *Análisis multivariable teniendo en cuenta otros factores.*

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment
  - b) **record linkage** ★ *Usa de cuestionario validado*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *“Evaluate the impact of MD adherence during pregnancy on wheeze and eczema in the first year of life”*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
  - c) follow up rate < \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost *“A selection bias could be theoretically generated by the applied exclusion criteria and the loss to follow-up in the two cohorts”.*
  - d) no statement

**Artículo 4: Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. Lange NE et al.**

**Selection**

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ★**  
*“Project Viva were recruited from 8 obstetric offices of Harvard Vanguard Medical Associates (HVMA), group practice in eastern Massachusetts. Enrollment occurred between April 1999 and July 2002. They analyzed 1376 mother-child pairs”.*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ★** *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description *No se indica como se recoge la información de la dieta*

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ★** *Todos los sujetos estaban sanos al inicio del estudio.*
- b) no

**Comparability**

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_** (select the most important factor) ★  
*Confounders were included in the multivariate model. These variables included maternal race/ethnicity, education and pre-pregnancy...”*
- b) study controls for any additional factor ★** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) *Análisis multivariable teniendo en cuenta otros factores.*

**Outcome**

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report *Entrevista a los padres, no cuestionario validado*
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *“Who had responses for food frequency questionnaires in the 1st and 2nd trimester and outcome data at 3 years of age were included”*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost  
*Participants excluded from our analysis because of missing data were more likely to be of non white race and have lower household income, and were less likely to have a college education. Some of these characteristics are also associated with higher risk of asthma<sup>51</sup> and lower likelihood of adherence to a “healthy” diet,<sup>52</sup> and exclusion of these subjects may have made us more likely to find a null result.*
- d) no statement

**Artículo 5: Maternal dietary inflammatory potential and quality are associated with offspring asthma risk over 10-year follow-up: The Lifeways Cross-Generation Cohort Study. Chen LW et al.**

**Selection**

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ★**  
*“Between the years 2000 and 2003, Irish-born mothers were recruited at 2 maternity hospitals in the Republic of Ireland during their first antenatal visit. A total of 862 mother-child pairs.”*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ★** *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description *No se indica como se recoge la información de la dieta*

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ★** *Todos los sujetos estaban sanos al inicio del estudio.*
- b) no

**Comparability**

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ★** *“The following set of a priori selected confounders and covariates were adjusted: maternal socioeconomic status, education attainment...”*

b) **study controls for any additional factor** ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor). *Análisis multivariable teniendo en cuenta otros cofactores.*

## **Outcome**

### 1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment

**b) record linkage** ★ “Data on asthma diagnosis of the children were reported directly by doctors”

c) self report

d) no description

### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

**a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ “Asthma status for the first 10 y of life was collected at 3-y, 5-y, and 9-y follow-up”.

b) no

### 3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)

c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost “Compared with participants included in the current analysis, mothers who were not included tended to be younger, had lower educational attainment and socioeconomic status, had a more proinflammatory and less healthy diet, and were more likely to be smokers”

d) no statement

## **Artículo 6: Dietary patterns in pregnancy and respiratory and atopic outcomes in childhood. Shaheen SO et al.**

## **Selection**

### 1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community

**b) somewhat representative of the average** \_\_\_\_\_ **in the community** ★ “14 541 pregnant women who were resident in Avon and had expected dates of delivery between 1 April 1991 and 31 December 1992. There were 14 062 live-born children”

c) selected group of users eg nurses, volunteers

d) no description of the derivation of the cohort

### 2) Selection of the non exposed cohort

**a) drawn from the same community as the exposed cohort** ★ *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*

b) drawn from a different source

c) no description of the derivation of the non exposed cohort

### 3) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records)

- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description *No se indica como se recoge la información de la dieta*

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ★ *Todos los sujetos estaban sanos al inicio del estudio.*
- b) no

**Comparability**

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) **study controls for \_\_\_\_\_** (select the most important factor) ★ *“Subject based on a list of confounding variables, which were: educational level, financial difficulties, birth weight...”*
- b) **study controls for any additional factor** ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) *Análisis multivariable teniendo en cuenta otros cofactors.*

**Outcome**

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report *Entrevistas a los padres, no cuestionario validado*
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *“...were related to early wheezing phenotypes and eczema; wheezing, hay fever, eczema, doctor-diagnosed asthma, atopy and total IgE at 7 years; lung function and bronchial responsiveness at 8–9 years”.*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost
- c) follow up rate < \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost *“As expected, attrition of the cohort during follow-up, as with other birth cohorts, was greatest among families of lower socioeconomic status. Hence, it was unsurprising that mothers for whom outcome data were missing had lower mean scores for the “health conscious” pattern and higher scores for the “processed” pattern. Without outcome data for these individuals we cannot determine whether the associations measured in those with complete data are representative of those in the entire cohort”.*
- d) no statement

**Artículo 7: Effect of foods and Mediterranean diet during pregnancy and first years of life on wheezing, rhinitis and dermatitis in preschoolers. Castro-Rodriguez JA et al.**

**Selection**

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community

**b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ★**

*“Primary care health centres in Cartagena were included as recruiting centres; and when the child attended to receive vaccination at 15 or 18 months of age parents or guardians were asked to complete the questionnaire. 2396 families were invited to participate”*

- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

**a) drawn from the same community as the exposed cohort ★** *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*

- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report *Cuestionario no validado*
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ★** *Todos los sujetos estaban sanos al inicio del estudio.*
- b) no

### **Comparability**

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) *Análisis no ajustado*
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor).

### **Outcome**

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *At age four years (“survey 4”) the participant families were contacted again to answer a questionnaire, emphasising nutrition and respiratory/ allergy symptoms occurred in the offspring during the previous 12 months”*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for

- b) **subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost ★** - > \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) “, 1000 children had complete data”
- c) follow up rate < \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

**Artículo 8: Effect of maternal dietary patterns during pregnancy on self-reported allergic diseases in the first 3 years of life: Results from the GUSTO study. Loo EXL et al.**

### **Selection**

#### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ★**  
“Briefly, we recruited 1237 healthy pregnant mothers who agreed to enroll their offspring. Then, there were 735 children with information on maternal dietary patterns and completed skin prick testing at both 18 months and 36 months”
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

#### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ★** *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

#### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview ★** “Dietary intake was assessed at 26-28 weeks of pregnancy which was conducted by trained clinical staff with the use of the 5-stage multiple pass interviewing technique”.
- c) written self report
- d) no description

#### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ★** *Todos los sujetos estaban sanos al inicio del estudio.*
- b) no

### **Comparability**

#### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_** (select the most important factor) ★ “Outcomes in the offspring were estimated using univariable as well as multivariable logistic regression adjusting for sex, ethnicity, maternal education and family history of allergy”
- b) study controls for any additional factor ★** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) *Análisis multivariable teniendo en cuenta otros cofactores.*

## Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment
  - b) record linkage
  - c) self report *Entrevista a los padres*
  - d) no description
  
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *“During repeated visits in the first 36 months of life, questionnaires were administered to ascertain allergic symptoms, namely, eczema, rhinitis and wheezing.”*
  - b) no
  
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost
  - c) follow up rate < \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost  
*“Briefly, we recruited 1237 healthy pregnant mothers who agreed to enroll their offspring for future follow-up. There were 735 children with information on maternal dietary patterns and completed skin prick testing at both 18 months and 36 months.”*  
*“However the weaknesses of this study are the incomplete response rates to the questionnaires due to subjects being uncontactable at some point in the study”*
  - d) no statement

## Artículo 9: Diet Quality throughout Early Life in Relation to Allergic Sensitization and Atopic Diseases in Childhood. Nguyen AN et al.

### Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
  - b) **somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community** ★  
*“In Rotterdam, the Netherlands pregnant women with an expected delivery date between April 2002 and January 2006 were invited to participate. In total, parents of 5225 children provided consent”*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
  
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) **drawn from the same community as the exposed cohort** ★ *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
  
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records)
  - b) structured interview
  - c) written self report
  - d) no description *No se describe como se recoge la información*

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ★ *Todos los sujetos estaban sanos al inicio del estudio.*
- b) no

**Comparability**

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) **study controls for** \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ★ *“All associations were analyzed in three models with stepwise adjustment for potential confounders: maternal educational level, child’s ethnic background, sex, age at outcome assessment...”*

b) **study controls for any additional factor** ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) *Análisis multivariable teniendo en cuenta otros factores de confusión.*

**Outcome**

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment

b) **record linkage** ★ *“Sensitization to inhalant was assessed by skin prick tests; questionnaires including questions adapted from the ISAAC were used to obtain information on ever eczema and asthma.”*

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *“Children visited our research center at a median age of 9.7 years.”*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for -

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)

c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost *“In total, parents of 5225 children provided consent. Because data on dietary intake at the different time points and the atopic outcomes were not complete for all participants, the population for analysis varied per specific analysis (n: between 2519 and 3776).”*

d) no statement

**Artículo 10: Maternal dietary patterns during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16–24 months: The Osaka Maternal and Child Health Study. Miyake Y et al.**

**Selection**

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community

b) **somewhat representative of the average** \_\_\_\_\_ **in the community**

★ *“Pregnant women were those who lived in Neyagawa City between November 2001 and March 2003; total of 763 mother-child pairs.”*

c) selected group of users eg nurses, volunteers

- d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
- a) **drawn from the same community as the exposed cohort** ★ *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
- a) secure record (eg surgical records)
  - b) structured interview
  - c) written self report
  - d) no description *No se indica como se recoge la información de la dieta*
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
- a) **yes** ★ *Todos los participantes estaban sanos al inicio del estudio.*
  - b) no

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
- a) **study controls for \_\_\_\_\_** (select the most important factor) ★  
*“Adjustment was made for maternal and paternal education, birth weight...”*
  - b) **study controls for any additional factor** ★ (These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
- a) independent blind assessment
  - b) record linkage
  - c) self report *Autoadministrado por los padres*
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
- a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *“...risk of wheeze and eczema in the offspring aged 16–24 months.”*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
- a) complete follow up - all subjects accounted for
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost *“Of the 1002 pregnant women who participated in the baseline survey, 763 mother–child pairs participated in the third survey.” “Thus, the mother–child pairs in this study were likely not representative of Japanese mother–child pairs in the general population. In fact, educational levels were higher in the mothers in our study than in the general population”.*
  - d) no statement

## Artículo 11: Associations of Prenatal Dietary Inflammatory Potential with Childhood Respiratory Outcomes in Project Viva. *Hanson C et al.*

### Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ★**  
*“Participants in Project Viva, a longitudinal cohort of mother and child pairs enrolled from 1999 to 2002 at initial prenatal visits at Atrius Harvard Vanguard Medical Associates in urban and suburban Eastern Massachusetts.”*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
  
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ★** *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
  
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records)
  - b) structured interview ★** *“Mothers completed a validated, self-administered semi-quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ) at two time points.” mediante entrevista personal*
  - c) written self report
  - d) no description
  
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ★** *Todos los sujetos estaban sanos al inicio del estudio.*
  - b) no

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_** (select the most important factor) ★ *“We constructed models to adjust for the following covariates: maternal education, race/ethnicity, smoking status, and pre-pregnancy BMI; maternal and paternal asthma; and child sex.”*
  - b) study controls for any additional factor ★** (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment
  - b) record linkage ★** *Empleando el cuestionario del International Study of Asthma and Allergies in Childhood mediante entrevistas a los padres*
  - c) self report
  - d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) **yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *“Relation to: ever asthma and wheezing in the past year, current asthma and lung function, and wheeze trajectory during 1-9 years.”*

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)

c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost *“We had information from 1900 women; A total of 1,424 children had data for any of the early childhood or mid-childhood outcomes and were included in the final analysis.”*

*“Participants excluded from the analysis because of missing data were more likely to be Black and of lower education and socioeconomic status, characteristics that are also associated with a higher risk of asthma and lower adherence to a “healthy” diet.”*

d) no statement

**Artículo 12: Ethnic differences in maternal diet in pregnancy and infant eczema. Zulyniak MA et al.**

**Selection**

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community

**b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ★**

*“Canadian birth cohort as of August 2018, 5,018 women with singleton pregnancies have provided comprehensive clinical and dietary data... leaving 1,378 white European and 782 South Asian mother-baby pairs in the final analysis.”*

c) selected group of users eg nurses, volunteers

d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

**a) drawn from the same community as the exposed cohort ★** *Todos los sujetos fueron reclutados igual.*

b) drawn from a different source

c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records)

b) structured interview

c) written self report

d) no description *No se especifica como se recogió la información*

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

**a) yes ★** *Todos los sujetos estaban sanos al inicio del estudio.*

b) no

## Comparability

### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

**a) study controls for \_\_\_\_\_** (select the most important factor) ★ *Análisis multivariable ajustado por: nivel educativo materno, nivel socioeconómico, peso al nacer del niño...*

**b) study controls for any additional factor** ★ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) *Análisis multivariable teniendo en cuenta otros factores de confusión.*

## Outcome

### 1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment

b) record linkage

c) self report *“A physician-diagnosis of eczema among children at age 1 year as reported by the parent completing a child health questionnaire.”*

d) no description

### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

**a) yes** (select an adequate follow up period for outcome of interest) ★ *“A physician-diagnosis of eczema among children at age 1 year as reported by the parent completing a child health questionnaire.”*

b) no

### 3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)

c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost *“2,305 women who reported either white European or South Asian ethnicity were selected for this analysis. Among these, 145 participants were excluded because the mother reported an implausible diet or did not report on more than 10 food frequency questions, leaving 1,378 white European and 782 South Asian mother-baby pairs in the final analysis.”*

d) no statement

## - Estudios transversales:

**Artículo 13: Factors associated to recurrent wheezing in infants under one year of age in the province of Salamanca, Spain: Is intervention possible? A predictive model. Pellegrini-Belinchón J et al.**

### **Selection:**

#### 1) Representativeness of the sample:

a) Truly representative of the average in the target population. (all subjects or random sampling)

**b) Somewhat representative of the average in the target population.**★ (non-random sampling) *“One-year-old infants born in the province of Salamanca, Spain between 1 June 2008 and 31 May 2010 was drawn from a cross-sectional, multicentre, descriptive epidemiological study based on the general population.”*

- c) Selected group of users.
- d) No description of the sampling strategy.

2) Sample size:

- a) **Justified and satisfactory** ★ *“1164 children were studied to be part of cross-sectional, multicentre, descriptive epidemiological study based on the general population.”*
- b) Not justified.

3) Non-respondents:

- a) **Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory.** ★ *“A total of 1164 children were studied, corresponding to a questionnaire response rate of 71%.”*
- b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
- c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.

4) Ascertainment of the exposure (risk factor):

- a) Validated measurement tool.
- b) **Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.** ★ *“Questions were asked regarding the consumption of foods” cuestionario no validado*
- c) No description of the measurement tool.

**Comparability:**

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.
  - a) **The study controls for the most important factor (select one).** ★ *Análisis multivariable ajustado por: asistencia a la escuela de párvulos, historia materna de asma y tabaquismo durante el último trimestre del embarazo.*
  - b) **The study control for any additional factor.** ★ *Análisis multivariable ajustado por otros cofactores.*

**Outcome:**

1) Assessment of the outcome:

- a) Independent blind assessment.
- b) Record linkage.
- c) **Self report.** ★ *“Wheezing was considered to have occurred when the parents gave an affirmative answer to the following question: ‘Has your child experienced wheezing or whistling sounds in the chest in the first 12 months of life?’”*
- d) No description.

2) Statistical test:

- a) **The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value).** ★ *“Statistical significance of the association of qualitative variables was assessed using the chi-squared test and odds ratio (OR), with the corresponding 95% confidence interval(95%CI). Statistical significance was considered for  $p < 0.05$ .”*

b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

**Artículo 14: Influence of the Mediterranean diet during pregnancy in the development of wheezing and eczema in infants in Pamplona, Spain. *Álvarez Zallo N et al.***

**Selection:**

1) Representativeness of the sample:

a) Truly representative of the average in the target population. (all subjects or random sampling)

**b) Somewhat representative of the average in the target population. ★** (non-random sampling) *“The study involves 1087 Spanish infants from the International Study of Wheezing in Infants (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes, EISL) a multicentre, cross-sectional, international study conducted in countries of Europe and Latin America. The questionnaires were filled out by parents in 20 primary care centers in the region of Pamplona.”*

c) Selected group of users.

d) No description of the sampling strategy.

2) Sample size:

**a) Justified and satisfactory. ★** *“The questionnaires were filled out by parents in 20 primary care centres in the region of Pamplona, in the health check-up at 12---15 months of age. A total of 1087 questionnaires were answered.”*

b) Not justified.

3) Non-respondents:

**a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. ★** *“A total of 1087 questionnaires were answered. Most of the questionnaires were completed by the mother (79.9%) or both parents (15.8%).”*

b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.

c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.

4) Ascertainment of the exposure (risk factor):

a) Validated measurement tool.

**b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.\* ★** *“The questionnaire was not specifically designed to determine whether the mother had followed a Mediterranean diet during pregnancy. Nevertheless, the diet was considered to have been followed when the mother gave affirmative answers to the following questions referring to eating habits...” “Questions were asked regarding the consumption of foods” cuestionario no validado*

c) No description of the measurement tool.

**Comparability:**

1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.

a) The study controls for the most important factor (select one). *Análisis no ajustado*

b) The study control for any additional factor.

**Outcome:** (Maximum 3 stars)

1) Assessment of the outcome:

a) Independent blind assessment.

**b) Record linkage ★★** *Cuestionario validado con entrevista a padres*

c) Self report.

d) No description.

2) Statistical test:

a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value).

b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete. *Análisis univariable*

**Artículo 15: Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children. de Batlle J et al.**

**Selection:**

1) Representativeness of the sample:

a) Truly representative of the average in the target population. (all subjects or random sampling)

**b) Somewhat representative of the average in the target population. ★** (non-random sampling) *“A cross-sectional study was conducted in 2004 using a random sample of 1476 children (6- to 7-year old) from the Mexicali region, Mexico. ”For this study, we selected children who had available dietary data sufficient to compute their Mediterranean diet score and/or the score of their mothers, giving a total of 1476 children with at least one score.”*

c) Selected group of users.

d) No description of the sampling strategy.

2) Sample size:

**a) Justified and satisfactory. ★** *“For this study, we selected children who had available dietary data sufficient to compute their Mediterranean diet score and/or the score of their mothers, giving a total of 1476 children with at least one score.”*

b) Not justified.

3) Non-respondents:

a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory.

b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory. *“We first compared data between children who were excluded from the present analyses because of lack of data on diet (n = 489) and those who were finally included (n = 1476)” Difieren en nivel educativo materno y asma materna*

c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.

4) Ascertainment of the exposure (risk factor):

- a) **Validated measurement tool.** ★★ *“Validated FFQ and A Mediterranean diet score, originally designed by Trichopoulou, was used to evaluate the adherence to the Mediterranean dietary pattern.”*
- b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.
- c) No description of the measurement tool.

**Comparability:**

1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.

- a) The study controls for the most important factor (select one). *No ajusta por ingesta calórica.*

b) **The study control for any additional factor.** ★ *Análisis multivariable ajustado por otros cofactores.*

**Outcome:**

1) Assessment of the outcome:

- a) Independent blind assessment.

- b) Record linkage.

c) **Self report.** ★ *Entrevistas a los padres y cuestionario no validado*

- d) No description.

2) Statistical test:

a) **The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value).** ★ *“After adjusting for confounding factors, being in the two higher tertiles of Mediterranean diet score was inversely associated with asthma ever (P-for trend = 0.034).”*

- b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

**Artículo 16: Olive Oil During Pregnancy Is Associated with Reduced Wheezing During the First Year of Life of the Offspring. Castro-Rodriguez JA et al.**

**Selection:**

1) Representativeness of the sample:

- a) Truly representative of the average in the target population. (all subjects or random sampling)

b) **Somewhat representative of the average in the target population.** ★ (non-random sampling) *“A study was conducted in 1,409 infants (mean age, 16.62.5 months) attending healthy infant clinics in Spain.”*

- c) Selected group of users.

- d) No description of the sampling strategy.

2) Sample size:

a) **Justified and satisfactory.** ★ *“After discarding those who were not of Spanish origin and those without correct contact data, 2,396 families were invited to participate in the study...the final number of children with usable data was 1,409”*

- b) Not justified.

### 3) Non-respondents:

**a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. ★** *“2,396 families were invited to participate in the study and 1,694 of them completed the questionnaire (70.7% participation rate).”*

b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.

c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.

### 4) Ascertainment of the exposure (risk factor):

a) Validated measurement tool.

**b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described. ★** *“The questionnaire was not specifically designed to determine whether the mother had followed a Mediterranean diet during pregnancy. Nevertheless, the diet was considered to have been followed when the mother gave affirmative answers to the following questions referring to eating habits...” “Questions were asked regarding the consumption of foods” cuestionario no validado*

c) No description of the measurement tool.

### **Comparability:**

1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.

a) The study controls for the most important factor (select one). *No ajusta por ingesta calórica*

**b) The study control for any additional factor. ★** *Análisis multivariable ajustado por: lactancia, historia familiar de asma y/o eczema, número de personas convivientes, número de hijos, tabaquismo durante el embarazo, obesidad, consumo de comida industrial, asistencia a la guardería, presencia de moho en la vivienda*

### **Outcome:**

1) Assessment of the outcome:

a) Independent blind assessment.

**b) Record linkage. ★★** *Cuestionario validado con entrevista a padres*

c) Self report.

d) No description.

2) Statistical test:

**a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). ★** *“A multivariate logistic regression analysis model was built using the presence of wheezing as the dependent variable and those factors which were statistically significant (P 0.05)”*

b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

**Anexo 5:** Tabla de comparación de los índices empleados para evaluar la dieta materna.

Índice	Ítems valorados	Escala de valoración
Mediterranean Diet Score de <i>Trichopoulos A et al.</i>	<p>7 ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 “beneficiosos”: vegetales, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado y lácteos.</li> <li>-1 “perjudicial”: carne</li> </ul> <p>Debido a que la escala había sido desarrollada para adultos y la población estudiada eran mujeres embarazadas, se adaptó la escala asumiendo los productos lácteos como beneficiosos y no se incluyó el consumo de alcohol.</p>	<p>Se puntúa cada ítem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 puntos: cuando el consumo está por debajo de la media.</li> <li>- 1 punto: cuando el consumo supera la media</li> </ul> <p>Rango total de la escala de 0 a 7 puntos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Menor o igual a 3: baja adherencia</li> <li>-De 4 a 7: alta adherencia</li> </ul>
Mediterranean Diet Score de <i>Psaltopoulou et al.</i>	<p>11 ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- “Pro-mediterráneos”: frutas, pescado, vegetales, legumbres, cereales, pasta, arroz y patatas</li> <li>-”Anti-mediterráneos”: carne, leche y comida rápida</li> </ul>	<p>En los “Pro-mediterráneos”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nunca o ocasionalmente consumidos: 0 puntos</li> <li>- 1 o 2 veces por semana: 1 punto</li> <li>- 3 o más veces por semana: 2 puntos</li> </ul> <p>En los “Anti-mediterráneos”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nunca o ocasionalmente consumidos: 2 puntos</li> <li>- 1 o 2 veces por semana: 1 punto</li> <li>- 3 o más veces por semana: 0 puntos</li> </ul> <p>Puntuación elevada: alta adherencia Baja puntuación: baja adherencia</p>
Alternate Healthy Eating Index modificado para embarazo (AHEI-P)	<p>9 ítems: vegetales, fruta, proporción de carne blanca/roja, fibra, grasas trans, ratio de ácidos grasos poliinsaturados/saturados, folato, calcio y hierro</p>	<p>Escala de 0 a 90, evaluando con hasta 10 puntos cada ítem.</p> <p>Una puntuación elevada en la escala refleja una buena adherencia a la dieta evaluada en esta guía y por tanto indica la alta calidad de la misma.</p>
Healthy eating index (HEI)	<p>13 ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 componentes “adecuados”: consumo total de frutas, frutos secos, vegetales, verduras y frijoles, proteínas totales, pescado y proteína vegetal, cereales integrales, lácteos y ratio de ácidos grasos poliinsaturados+monoinsaturados/saturados</li> <li>-4 componentes “moderados”: cereales refinados, sodio, azúcares añadidos y ácidos grasos saturados</li> </ul>	<p>Escala de 0 a 100, evaluando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dentro de los componentes adecuados: Frutas, frutos secos, vegetales, verduras y frijoles, proteínas totales y pescado y proteína vegetal hasta con un máximo de 5 puntos.</li> <li>- Cereales, productos lácteos y ratio de ácidos grasos poliinsaturados + monoinsaturados/saturados hasta un máximo de 10 puntos.</li> <li>- Los componentes moderados se evalúan hasta con un máximo de 10 puntos.</li> </ul>

		Una puntuación elevada en la escala refleja una buena adherencia a la dieta evaluada en esta guía y por tanto indica la alta calidad de la misma.
Score de adherencia a las guías dietéticas holandesas	15 ítems: alta ingesta de vegetales, fruta, cereales integrales, legumbres, nueces, lácteos, té, ratio cereales integrales/cereales totales, ratio de grasas blandas+aceites/grasas totales, baja ingesta de carne roja, bebidas azucaradas, alcohol, sal y suplemento de ácido fólico	<p>Escala de 0-15: 0: no consumo de ese alimento 1: consumo</p> <p>Una mayor puntuación en la escala representaba una mejor calidad de la dieta.</p>
Dietary inflammatory index (DII) Score	28 ítems: carbohidratos, proteínas, grasas, alcohol, fibra, colesterol, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos omega-3 y omega-6, ácidos grasos trans, niacina, tiamina, riboflavina, vitamina B12, vitamina B6, hierro, magnesio, zinc, selenio, vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, ácido fólico y $\beta$ -caroteno	Una puntuación DII más alta indica una dieta más proinflamatoria, y una puntuación más negativa representa una dieta más antiinflamatoria, por lo tanto, los cuartiles más altos de DII representan una dieta más proinflamatoria en relación con los cuartiles más bajos.

**Anexo 6:** Tabla de comparación de los patrones dietéticos.

Estudio donde se analiza el patrón dietético	Tipo de patrón y los ítems incluidos
Lange NE et al. 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Prudent”: fruta, tomates, coles, vegetales de hoja verde, aves de corral y pescado.</li> <li>- “Western”: carne roja, carne procesada, cereales refinados, snacks, dulces, postres, patatas fritas y pizza</li> </ul>
Shaheen SO et al. 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Health conscious”: ensalada, fruta, zumos de frutas, arroz, pasta, avena/ cereales para el desayuno a base de salvado, pescado, legumbres, queso, panes no blancos.</li> <li>- “Traditional”: verduras, carnes rojas, aves.</li> <li>- “Processed”: empanadas de carne, salchichas, hamburguesas, frituras, pizza, patatas fritas, pan blanco, huevos, frijoles horneados.</li> <li>- “Vegetarian”: sucedáneos de carne, legumbres, frutos secos, tes.</li> <li>- “Confectionery”: chocolate, dulces, galletas, pasteles, pudins.</li> </ul>
Loo EXL et al. 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>-” VFR”: vegetales, fruta y arroz.</li> <li>-” SFN”: marisco y fideos.</li> <li>- “PCP”: pasta, queso y carne procesada.</li> </ul>
Miyake Y et al, 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Healthy”:' alta ingesta de vegetales y hortalizas amarillas, algas, setas, hortalizas blancas, legumbres, patatas, pescado, productos del mar, frutas y mariscos y bajo consumo de dulces y refrescos.</li> <li>-” Western”: alto consumo de aceite vegetal, sal, condimentos, carne de res y cerdo, carne procesada, huevos, pollo, y verduras blancas y bajo consumo de frutas, bebidas blandas y dulces.</li> </ul>

	- “Japanese”: alto consumo de arroz, sopa de miso, productos del mar y pescado y bajo consumo de pan, dulces, y productos lácteos
Zulyniak MA et al, 2020	-” Plant-based”: consumo de frutas y vegetales, cereales integrales y evita las carnes - “Western”: altas ingestas de carnes y alimentos procesados, verduras con almidón y carnes rojas - “Balanced”: carnes, verduras y frutas, pescado y fuentes vegetales de proteínas

## Anexo 6: Resultados metaanálisis por edad

