



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA
Y MEDICINA PREVENTIVA.
ÁREA DE PEDIATRÍA

**INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE BRONQUITIS
SIBILANTES EN EL PRIMER AÑO DE VIDA: RESULTADO DE LA
COHORTE DE NACIMIENTO DE ALZIRA (VALENCIA).**

TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN
MEDICINA POR
ANA AMAT MADRAMANY

DIRECTORES

Dr. SANTIAGO PÉREZ TARAZONA

Dr. ANTONIO MORENO GALDÓ

BARCELONA, 2012

El **Dr. Santiago Pérez Tarazona**, Médico Adjunto de la Unidad de Neumología
Pediátrica del Hospital Universitario de La Ribera (Alzira, Valencia).

CERTIFICA:

Que Ana Amat Madramany ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación que ha dado lugar a la memoria titulada **“Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en el primer año de vida: Resultado de la cohorte de nacimiento de Alzira (Valencia)”**. Dicha memoria está concluida y se considera apta para optar al grado de Doctor y reúne los requisitos para su exposición y defensa ante el tribunal oportuno.

Dr. Santiago Pérez Tarazona
Valencia, mayo 2012

El **Prof. Dr. Antonio Moreno Galdó**, Profesor Asociado de Pediatría de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe de la Sección de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística del Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona)

CERTIFICA:

Que Ana Amat Madramany ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación que ha dado lugar a la memoria titulada **“Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en el primer año de vida: Resultado de la cohorte de nacimiento de Alzira (Valencia)”**. Dicha memoria está concluida y se considera apta para optar al grado de Doctor y reúne los requisitos para su exposición y defensa ante el tribunal oportuno.

Prof. Dr. Antonio Moreno Galdó
Barcelona, mayo 2012

“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”.
Albert Einstein (1879-1955).

AGRADECIMIENTOS

Durante los años que se ha extendido este proyecto ha sido necesaria la participación de muchas personas, sin las que no hubiera sido posible llevarlo a cabo. Por eso, es para mi un placer utilizar este espacio para reflejar mis agradecimientos.

Quiero expresar mi más sincera gratitud por el duro trabajo realizado desde el primer momento, en especial a los doctores Ricardo Bou, Julia Alfonso, Laura Chofre y Silvia Escolano. Por supuesto, por su esfuerzo y apoyo desinteresado a las enfermeras Patricia, Lorena, Merche y Neus.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. Santiago Pérez, director de esta tesis, por brindarme la oportunidad de aprovecharme de su capacidad y experiencia científica, por haber pensado en mí. Tengo que darle las gracias por sus innumerables consejos, por sus grandes ideas y por supuesto, por su insustituible trabajo en esta tesis y en toda mi formación, como médico y como persona, sin él nada de esto hubiera sido posible. Y además, todo ello ofrecido en un marco de afecto y confianza, y sobretodo de amistad. Es un constante estímulo para todos los residentes que hemos pasado por su lado.

Al Dr. Antonio Moreno, por haber apostado desde el principio por este proyecto. Gracias por sus consejos y sus bien habidas correcciones.

Quiero extender un sincero agradecimiento a la Dra. Elena Gastaldo por su apoyo y comprensión en los malos momentos. Por sus sabios consejos y por su permanente disposición.

A todo el servicio de pediatría del Hospital Universitario de la Ribera, os debo mucho. Sin todos vosotros nada de esto hubiera sido posible.

A mis padres por haberme apoyado siempre en todo, a pesar de las malas noches que les he dado desde el día en que nací. Por su sacrificio constante y por enseñarme que la perseverancia y el trabajo guía el camino para conseguir lo que uno quiere.

A mi hermana Neus, por su paciencia y generosidad. Gracias por los buenos y los malos momentos, por tu amistad y ayuda, por aguantarme y por escucharme.

A Carlos por haber estado a mi lado siempre, comprendiéndome y apoyándome en los momentos más difíciles, por haber sacrificado tantas cosas a lo largo de nuestra vida juntos, siempre dando a entender que no le cuesta el más mínimo esfuerzo y sin pedir nada a cambio.

LISTADO DE ABREVIATURAS

Por orden de aparición en el texto:

HR.....	<i>Razón de tasas</i>
IC.....	<i>Intervalo de confianza</i>
GINA.....	<i>Global Initiative for Asthma</i>
ERS.....	<i>European Respiratory Society</i>
ISAAC.....	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
MAS.....	<i>German Multicentre Allergy Study</i>
ALSPAC.....	<i>Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood</i>
IPA.....	<i>Índice predictivo de asma</i>
PEAK.....	<i>Prevention of Early Asthma in Kids</i>
AMICS.....	<i>Asthma Multicenter Infants Cohort Study</i>
EISL.....	<i>Estudio Internacional de las Sibilancias en el Lactante</i>
OR.....	<i>Odds ratio</i>
RR.....	<i>Riesgo relativo</i>
DA.....	<i>Dermatitis atópica</i>
Vmax FRC.....	<i>Flujo máximo a capacidad residual funcional</i>
KOALA.....	<i>Child, Parent and Health: Lifestyle and Genetic Constitution</i>
RESPIR....	<i>Registro y Análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el Asma en una Población Infantil de La Ribera.</i>
SIAS.....	<i>Sistema Integrado de Ayuda Asistencial</i>
DE.....	<i>Desviación estándar</i>
AFp.....	<i>Fracción atribuible a la población</i>
AFe.....	<i>Fracción atribuible a los expuestos</i>
SPSS.....	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STATA.....	<i>Data Analysis and Statistical Software</i>

TÍTULO:

Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en el primer año de vida: Resultados de la cohorte de nacimiento de Alzira (Valencia).

OBJETIVOS:

Determinar la incidencia de bronquitis sibilantes y bronquitis sibilantes recurrentes a los 6 y 12 meses de vida en la población de Alzira. Analizar los factores de riesgo asociados.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de nacimiento de 636 niños. Revisión de historias clínicas a los 6 y 12 meses de vida y envío de cuestionarios por correo, con encuesta telefónica si no hubo contestación. Análisis multivariante de los distintos factores de riesgo registrados mediante regresión de Cox.

RESULTADOS:

A los 6 meses, el 25,2% de los niños había presentado al menos un episodio de bronquitis sibilante, y el 5,6% había presentado 3 ó más. El 11,6% fue atendido en urgencias en alguna ocasión, el 6,6% recibió corticoides orales y el 4% precisó hospitalización. Se comportaron como factores de riesgo de bronquitis sibilantes el sexo masculino (razón de tasas [HR]: 2,1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,5-2,9), el nacimiento en el tercer trimestre del año (HR: 3,5; 2,0-5,9) y en el cuarto (HR: 2,0; 1,1-3,6), tener hermanos mayores (HR: 3,1; 2,2-4,5), la exposición al tabaco (HR: 1,4; 1,0-2,0) y el antecedente de asma materno (HR: 1,7; 1,0-3,0); lo hicieron como factores protectores la lactancia materna durante un mínimo de 3 meses (HR:0,6; 0,4-0,8), el origen inmigrante de los padres (HR: 0,6; 0,4-0,9), la mayor edad gestacional (HR: 0,9; 0,8-0,9) y la mayor edad de la madre (HR: 0,9; 0,9-1,0).

A los 12 meses, el 37,1% de los niños había presentado al menos 1 episodio de bronquitis sibilante, y el 10,6% había presentado 3 o más. El 17,6% fue atendido en urgencias en alguna ocasión, el 13,4% recibió corticoides orales y el 5,4% precisó hospitalización. Se comportaron como factores de riesgo de bronquitis sibilantes el sexo masculino (HR: 1,8; IC 95%:1,4-2,4), la asistencia a guardería (HR: 1,5; 1,0-2,3), el nacimiento en el tercer trimestre del

año (HR: 2,2; 1,5-3,4), tener hermanos mayores (HR: 2,6; 2,0-3,5), la exposición al tabaco (HR: 1,6; 1,2-2,1) y el antecedente de asma materno asociado a atopia (HR: 2,3; 1,3-4,3); lo hicieron como factores protectores la lactancia materna durante un mínimo de 3 meses (HR:0,7;0,5-0,9) y la mayor edad de la madre (HR: 0,9; 0,9-1,0).

Se comportaron como factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes a los 12 meses de edad el sexo masculino (HR: 2,4; IC 95%: 1,4-4,1), la asistencia a guardería (HR: 2,4; 1,4-4,1), tener hermanos mayores (HR: 4,5; 2,5-8,1) y el antecedente de asma materno (HR: 3,3; 1,4-8,1); lo hicieron como factores protectores la lactancia materna durante un mínimo de 3 meses (HR:0,4; 0,2-0,7), la mayor edad de la madre (HR: 0,9; 0,9-1,0) y la mayor edad gestacional (HR: 0,8; 0,7-0,9).

CONCLUSIONES:

La incidencia acumulada de bronquitis sibilantes en el primer año de vida en nuestra población es elevada, y supera la descrita en otros estudios. La mayor parte de los factores de riesgo coinciden con los señalados por otros autores. Destacan como más importantes la existencia de hermanos mayores y el nacimiento en el tercer trimestre del año.

En el caso de bronquitis sibilantes recurrentes, la incidencia es algo inferior a la reflejada en el estudio internacional de las sibilancias del lactante para otras poblaciones españolas. Destacan como principales factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes la existencia de hermanos mayores y el antecedente materno de asma. La lactancia materna durante al menos 3 meses es un factor protector de bronquitis sibilantes recurrentes.

La promoción de la lactancia materna, la evitación del tabaquismo pasivo y la intensificación de las normas de higiene en las guarderías, podría disminuir considerablemente la incidencia de las bronquitis sibilantes en nuestra población.

TITLE:

Wheezing Incidence and related risk factors during the first year of life. Birth cohort results from Alzira (Valencia).

OBJECTIVES:

To determine the incidence of wheezing and recurrent wheezing at 6 and 12 months of life. To analyze the associated risk factors.

METHODS:

A prospective longitudinal study including 636 children was done. A review of clinical records was performed including mailed questionnaires and phone interviews in case of no response. Adjusted hazard ratios (HR) were calculated to estimate the magnitude of associations between each exposure and outcome using Cox regression analyses.

RESULTS:

At 6 months, 25.2% of children presented at least one episode of wheezing, and 5.6% three or more. Twelve percent received emergency room care sometime, 6.6% was treated with oral corticoids and 4% required hospitalization. Cox regression analysis identified the following variables independently associated with the development of wheezing: males (HR: 2.1; 95% confidence interval [95%CI]: 1.5-2.9), birth at the third (HR: 3.5; 95%CI 2.0-5.9) and forth trimester (HR: 2.0; 95%CI 1.1-3.6), having older siblings (HR: 3.1; 95%CI 2.2-4.5), tobacco exposure (HR: 1.4; 95%CI 1.0-2.0), history of maternal asthma (HR: 1.7; 95%CI 1.0-3.0), exposure to a minimum of 3 months of breastfeeding, (HR:0.6; 95%CI 0.4-0.8), parents immigrants (HR: 0.6; 95%CI 0.4-0.9), higher gestational age (HR: 0.9; 95%CI 0.8-0.9) and older mother (HR: 0.9; 95%CI 0.9-1.0).

At 12 months, 37.1% of children presented at least one episode of wheezing, and 10.6% three or more. Eighteen percent sometime received emergency room care, 13.4% was treated with oral corticoids and 5.4% required hospitalization. Cox regression analysis identified the following variables independently associated with the development of wheezing: males (HR: 1.8 95%CI:1.4-2.4), kindergarten attendance (HR: 1.5; 95%CI 1.0-2.3), birth at the third trimester (HR: 2.2; 95%CI 1.5-3.4), having older siblings (HR:

2.6; 95%CI 2.0-3.5), tobacco exposure (HR: 1.6; 95%CI 1.2-2.1), history of maternal asthma associated to atopy (HR: 2.3; 95%CI 1.3-4.3), exposure to a minimum of 3 months of breastfeeding (HR: 0.7; 95%CI 0.5-0.9) and older mother (HR: 0.9; 95%CI 0.9-1.0), .

Risk factors statistically associated with recurrent wheezing at 12 months of follow-up were males (HR: 2.4; 95%CI: 1.4-4.1), kindergarten attendance (HR: 2.4; 95%CI 1.4-4.1), having older siblings (HR: 4.5; 95%CI 2.5-8.1) and history of maternal asthma (HR: 3.3; 95%CI 1.4-8.1). Exposure to a minimum of 3 months of breastfeeding (HR: 0.4; 95%CI 0.2-0.7), older mother (HR: 0.9; 95%CI 0.9-1.0) and higher gestational age (HR: 0.8; 95%CI 0.7-0.9) were protective against recurrent wheezing .

CONCLUSIONS:

In our population, the cumulative incidence of wheezing during the first year of life was high, overcoming the incidence reported by other authors. The majority of risk factors have also been presented in other studies. The most important were having older siblings and birth at the third trimester. The incidence of recurrent wheezing was slightly lower than the one reported in an international study covering other Spanish areas. Relevant risk factors for recurrent wheezing were the presence of older siblings and the history of maternal asthma. Breastfeeding during at least 3 months was a protector factor for recurrent wheezing.

Breastfeeding promotion, passive smoking cessation and better hygiene rules in kindergarten could diminish importantly the incidence of wheezing in our population.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimientos	7
Listado de abreviaturas	9
Resumen	11
Índice de contenidos	16
1 Introducción	21
1.1 Controversias en torno a la definición de asma en el lactante y preescolar	22
1.2 Epidemiología	23
1.2.1 Fenotipos de bronquitis sibilantes	26
1.2.1.1 Fenotipos “clásicos” de la cohorte de Tucson	26
1.2.1.2 Fenotipos “clínicos” según la ERS Task Force	27
1.2.2 Pronóstico de las bronquitis sibilantes: el índice predictivo de asma	28
1.2.3 Estudios epidemiológicos sobre bronquitis sibilantes llevados a cabo en España	31
1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de bronquitis sibilantes en el niño pequeño	34
1.3.1 Exposición al tabaco	35
1.3.2 Sexo	35
1.3.3 Edad gestacional y peso al nacimiento	36
1.3.4 Edad de la madre	36
1.3.5 Lactancia materna	37
1.3.6 Hermanos mayores y asistencia a guardería	37
1.3.7 Estación de nacimiento.....	38
1.3.8 Nivel socio-económico.....	38
1.3.9 Dermatitis atópica en el niño	39
1.3.10 Antecedentes de asma y/o atopia	40
1.3.11 Mascotas	40
1.3.12 Función respiratoria.....	41
1.3.13 Fármacos.....	42
2 Objetivos.....	45
3 Pacientes y métodos	47
3.1 Diseño del estudio	48
3.2 Población	48

3.2.1	Características geográficas, socio-demográficas y climatológicas de la localidad de Alzira	48
3.2.2	Criterios de exclusión	49
3.2.3	Definición de bronquitis sibilante	49
3.2.4	Grupos de pacientes.....	49
3.3	Métodos.....	50
3.3.1	Etapas de la Fase I del proyecto RESPIR.....	50
3.3.1.1	Información sobre el proyecto a los padres. Cuestionario basal. Consentimiento informado	50
3.3.1.2	Análisis de los 6 primeros meses de vida.....	51
3.3.1.3	Análisis del primer año de vida.....	51
3.4	Análisis estadístico	53
3.4.1	VARIABLES A ESTUDIO	53
3.4.1.1	Cuestionario basal	53
3.4.1.2	VARIABLES REGISTRADAS A LOS 6 MESES DE EDAD.....	53
3.4.1.3	VARIABLES REGISTRADAS AL AÑO DE EDAD	53
3.4.2	Análisis de los datos	54
4	Resultados.....	56
4.1	Descripción de la muestra	57
4.2	Análisis a los 6 meses de edad	62
4.2.1	Incidencia de bronquitis sibilantes y de otros eventos de interés	62
4.2.2	Análisis bivariante.....	63
4.2.3	Análisis multivariante	66
4.3	Análisis al año de edad.....	68
4.3.1	Incidencia de bronquitis sibilantes y de otros eventos de interés	68
4.3.2	Análisis bivariante.....	69
4.3.3	Análisis multivariante	70
4.4	Factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes en el primer año de vida	73
5	Discusión	76
5.1	Incidencia acumulada de bronquitis sibilantes en el primer año de vida. Comparación con estudios previos	77

5.2	Necesidad de asistencia sanitaria en relación con las bronquitis sibilantes	80
5.2.1	Empleo de corticoides orales.....	80
5.2.2	Empleo de corticoides inhalados y/o antileucotrienos en los niños con bronquitis sibilantes recurrentes.....	80
5.2.3.	Visitas a urgencias y hospitalizaciones	82
5.3	Factores de riesgo de bronquitis sibilantes (al menos un episodio) en los primeros 6 y 12 meses de vida.....	83
5.3.1	Tabaquismo materno en el embarazo	83
5.3.2	Peso al nacimiento	84
5.3.3	Edad de la madre	85
5.3.4	Antecedente de asma en la madre.....	85
5.3.5	Origen inmigrante	85
5.3.6	Nivel educacional.....	86
5.3.7	Antecedente de atopia en la madre.....	86
5.3.8	Antecedente de asma y atopia en padre y hermanos. Dermatitis atópica en el niño	87
5.3.9	Asistencia a guardería	87
5.3.10	Sensibilización a alérgenos	88
5.3.11	Mascotas	88
5.3.12	Fracción atribuible en la población	89
5.4	Factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes en los primeros 12 meses de vida.....	90
5.4.1	Datos procedentes de otros estudios	90
5.4.2	Comentarios a los resultados obtenidos en nuestro estudio ..	92
5.4.3	Fracción atribuible en la población y bronquitis sibilantes recurrentes.....	94
6	Conclusiones	96
7	Bibliografía.....	98
8	Anexos.....	108
	Anexo 1. Información del estudio y consentimiento informado	109
	Anexo 2. Cuestionario basal en la maternidad	112
	Anexo 3. Formulario de recogida de datos 6 meses	114
	Anexo 4. Cuestionario de los 6 meses a los padres.....	116

Anexo 5. Formulario de recogida de datos al año	118
Anexo 6. Cuestionario del año a los padres	120
Anexo 7. Información del estudio alergológico	122

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONTROVERSIAS EN TORNO A LA DEFINICIÓN DE ASMA EN EL LACTANTE Y PREESCOLAR.

La organización *Global Initiative for Asthma* (GINA) define el asma como “una inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares. La inflamación crónica causa un aumento asociado en la reactividad de la vía aérea que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento”¹.

Esta definición es válida para adultos y niños mayores, pero no puede ser aplicada al niño pequeño, puesto que el fenómeno de la inflamación no ha sido suficientemente estudiado y la evolución hacia la cronicidad es un hecho más que discutible. Por este motivo, la información procedente de la mayor parte de los estudios a estas edades suele expresarse en términos de bronquitis sibilantes, sibilancias recurrentes o enfermedades que cursan con sibilancias, en sustitución del término “asma”. En un intento de unificar la terminología, el Tercer Consenso Internacional de Asma Pediátrico propuso hace más de una década la definición de asma que hoy puede considerarse como más aceptada hasta los 6-7 años de edad²:

“Episodios de sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes”.

Se trata de una definición mucho menos compleja que la anterior, ya que sólo contempla aspectos clínicos. No obstante, en la práctica puede resultar un tanto imprecisa. Por un lado incluye el término asma, que es precisamente lo que se pretende definir. Por otro lado, aunque sea necesario descartar otras entidades, no parece que un diagnóstico de exclusión sea la mejor forma de definir una enfermedad tan compleja como es el asma. Además, descartar otras patologías como la enfermedad respiratoria por reflujo gastroesofágico o la discinesia ciliar no siempre es sencillo y no excluye necesariamente la coexistencia de asma, ya que son procesos que pueden presentarse de manera asociada.

En la práctica clínica sigue existiendo una falta de unanimidad, y nos encontramos ante opiniones diferentes:

- El empleo generalizado del término asma como una entidad con un espectro amplio de formas clínicas con una patogenia y un curso evolutivo diferentes, abarcando desde las bronquitis sibilantes transitorias hasta el asma atópico persistente. En este caso sería aplicable la definición del asma sugerida en el III Consenso Internacional de asma pediátrico.
- El enfoque más conservador, según el cual el término asma se reserva para aquellos niños que, además de bronquitis sibilantes recurrentes, tienen en común otras particularidades: antecedentes personales y/o familiares de atopia, recaídas no asociadas a infecciones de vías altas, persistencia de síntomas en la edad escolar y alteraciones funcionales típicas de la enfermedad. Estos niños responderían al concepto de asma propuesto por la GINA.

En cambio, documentos de gran relevancia como el del reciente grupo de trabajo de la *European Respiratory Society* (ERS Task Force), desaconsejan emplear el término “asma” a estas edades, puesto que es muy difícil separar conceptualmente asma de inflamación³. Según estos autores, utilizar el término “asma” supondría asumir que la fisiopatología de las bronquitis sibilantes del preescolar es la misma que la del asma del niño mayor o del adulto, sin evidencias que lo demuestren. Por ello, recomiendan hablar en términos generales de sibilancias recurrentes, y proponen su clasificación basada en criterios clínicos, según el patrón temporal de los síntomas.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA.

El asma es un problema mundial con una estimación de 300 millones de individuos afectados⁴. Es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la que origina más ingresos hospitalarios y más casos de absentismo escolar y laboral^{5,6}. La prevalencia del asma varía considerablemente alrededor del mundo. Según los datos del estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), oscila entre el 1,6% y el 36,8% en los niños de 13-14

años. Los países con una menor prevalencia son India, Etiopía e Indonesia y los de mayor prevalencia Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda⁷. En España, la prevalencia del asma infantil es del 10% en niños de 6-7 años y del 9% en niños de 13-14 años. Esta prevalencia se ha mantenido constante en los niños mayores entre 1994 y 2002, y ha aumentado de forma notable (del 7 al 10%) en los niños de 6-7 años⁸. En Reino Unido, en un intervalo de tiempo similar, este incremento temporal en la prevalencia del asma ha sido constatado en un estudio llevado a cabo en niños de 1 a 5 años, siendo cercano al 50%⁹.

En cambio, en el niño pequeño hay pocos estudios que aporten cifras de prevalencia tan precisas como las obtenidas por el estudio ISAAC, debido en parte a la falta de un criterio unánime para definir el asma en las etapas precoces de la vida.

El creciente interés en la epidemiología e historia natural de las bronquitis sibilantes del lactante y preescolar está justificado por varios motivos.

En primer lugar, por el elevado porcentaje de niños que presenta al menos un episodio de bronquitis sibilante en estos primeros años de vida¹⁰⁻¹⁷. Según datos del estudio MAS (*German Multicentre Allergy Study*), hasta el 29% de los niños de la cohorte de seguimiento había presentado el primer episodio de bronquitis sibilante antes de los 3 años. En lo que respecta a los lactantes, el 18% había presentado uno o más episodios y el 5,3% había presentado 3 o más¹⁷.

Por otro lado, los acontecimientos que suceden durante la gestación y/o en los primeros años de vida postnatal, como la exposición a alérgenos, a las infecciones virales o a determinados alimentos, pueden ser decisivos para el desarrollo de asma posterior¹⁸⁻²⁵.

Además, existen diversos fenotipos de bronquitis sibilantes a estas edades, cada uno con sus propios factores de riesgo y su evolución, lo que en ocasiones dificulta su diferenciación en la práctica clínica^{11,26-30}.

Los datos epidemiológicos más relevantes en el niño pequeño proceden del estudio de Tucson (Arizona)^{25-27,30}, cuya trascendencia ha hecho que hoy sea considerado una referencia indispensable. Este estudio, que comenzó en 1980 y sigue vigente en la actualidad, partió de una cohorte de 1.246 recién nacidos sanos a los que se ha controlado evolutivamente desde el punto de vista clínico, analítico y funcional. A la edad de 6 años permanecían ligados al

estudio 826 niños, de los cuales casi el 50% había presentado algún episodio de bronquitis sibilante a lo largo de su vida; de ellos el 34% presentó bronquitis sibilantes a lo largo de los 3 primeros años de vida.

Un trabajo reciente ha agrupado los principales estudios epidemiológicos sobre asma basados en cohortes de nacimiento llevados a cabo en Europa³¹ (Tabla 1). A estos hay que añadir la cohorte sueca³² y la de París³³ con inicio en etapas posteriores.

Cabe destacar el estudio ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*)³⁴, realizado en Reino Unido, por ser de los pocos que ha aportado datos de incidencia a los 6 meses de vida (el 21,5% de los niños había tenido al menos un episodio de bronquitis sibilante a esta edad).

Tabla 1. Principales estudios epidemiológicos sobre asma infantil basados en cohortes de nacimiento llevados a cabo en Europa.

AUTOR	PAIS	NIÑOS INCLUIDOS	CIFRAS
Polk S ¹⁰	Inglaterra (Ashford) España (Barcelona, Menorca)	1.289	Incidencia sibilancias: **Ashford: 1º año 43%, 2º año 31%, 3º año 28%, 4º año 22% **Barcelona: 1º año 26%, 2º año 21%, 3º año 18%, 4º año 27% **Menorca: 1º año 21%, 2º año 29%, 3º año 20%, 4º año 13%.
Wickman M ¹³	Estocolmo	4.093	Incidencia acumulada desde los 3 meses hasta los 2 años: 8.5%.
Matricardi PM ¹⁴	Alemania	441	El primer episodio de sibilancias fue constatado en el 29% de niños < 3 años; en el 9% de niños entre 3-6 años, y 9% de los >6 años.
Alm B ³²	Suecia	4.921	A los 12 meses de vida el 20,2% de los niños había tenido 1 o más episodios de sibilancias, y el 5,3% había tenido 3 o más.
Baker D ³⁴	Inglaterra (Bristol)	1.954	Prevalencia de sibilancias a los 6 meses de vida: 21,5%.

1.2.1. FENOTIPOS DE BRONQUITIS SIBILANTES.

1.2.1.1. Fenotipos “clásicos” de la cohorte de Tucson.

Los investigadores del grupo de Tucson, establecieron una clasificación de fenotipos de bronquitis sibilantes en la infancia atendiendo a los factores de riesgo asociados y a su evolución clínica hasta la adolescencia³⁰. Estos fenotipos no son excluyentes entre sí, ya que pueden compartir algunas características y dar lugar a formas mixtas.

- Los **sibiladores precoces transitorios** suelen comenzar con síntomas en el primer año de vida, y desaparecen en la mayoría de los casos alrededor de los 3 años. En general no tienen antecedentes familiares de asma ni de sensibilización a alérgenos. El principal factor de riesgo asociado a este fenotipo parece ser una función pulmonar disminuida al nacer que persiste a los 16 años de edad, sin que ello se asocie a un aumento de la respuesta bronquial a la metacolina. Otros factores asociados son la prematuridad, el sexo masculino, la convivencia con hermanos mayores o asistencia a guardería, el tabaquismo materno durante el embarazo y la exposición postnatal al humo del tabaco. A este primer fenotipo corresponden el 60% de los niños menores de 3 años con bronquitis sibilantes.
- Los **sibiladores persistentes no atópicos** inician las bronquitis sibilantes en los 2-3 primeros años y se mantienen hasta la pubertad. Suponen el 20% de los niños menores de 3 años con bronquitis sibilantes. No tienen antecedentes familiares de asma o atopia. El principal factor desencadenante de los cuadros obstructivos son las infecciones respiratorias agudas, principalmente por el virus respiratorio sincitial (VRS), lo que se asocia a una disminución temporal de la función pulmonar con normalización sobre los 13 años de edad. La prueba de provocación con metacolina es negativa y la prueba de variabilidad del flujo espiratorio máximo es positiva, lo que sugiere un desequilibrio de la regulación del tono de la vía aérea.
- Los **sibiladores persistentes atópicos** constituyen el 20% restante de los niños menores de 3 años con bronquitis sibilantes. Son los niños que

pueden desarrollar asma en la infancia tardía, con persistencia de los síntomas más allá de la adolescencia. Se caracterizan porque suelen presentar el primer episodio de bronquitis sibilante tras el primer año de vida, tienen una IgE elevada y eosinofilia en sangre, y una historia familiar de asma y/o atopia. Al nacimiento, la función pulmonar es normal pero se deteriora progresivamente en los primeros años de vida. La prueba de provocación con metacolina es positiva. Además suelen responder favorablemente a broncodilatadores y corticosteroides. Son, en definitiva, los asmáticos “típicos”.

1.2.1.1. Fenotipos “clínicos” según la ERS Task Force.

Aunque la anterior clasificación tiene una enorme utilidad desde el punto de vista epidemiológico, sólo puede aplicarse de forma retrospectiva, cuando el niño ha alcanzado la edad escolar. La ERS Task Force, ha propuesto recientemente una nueva clasificación de las bronquitis sibilantes recurrentes del preescolar basada en el patrón temporal de los síntomas³. Puede aplicarse tras la valoración clínica inicial del niño y sirve para orientar el tratamiento:

- Las **bronquitis sibilantes episódicas** se caracterizan por episodios aislados de sibilancias de 2 a 4 semanas de duración, permaneciendo el niño totalmente asintomático entre éstos. El desencadenante de los episodios son los virus, principalmente rinovirus y VRS. La frecuencia y la intensidad de los mismos se han relacionado con la gravedad del primer episodio, la prematuridad, la exposición al tabaco y la atopia. Este fenotipo suele desaparecer con el paso del tiempo, aunque puede mantenerse durante la edad escolar e incluso prolongarse hasta edades posteriores, o bien evolucionar hacia el fenotipo clínico de bronquitis sibilantes por múltiples desencadenantes.
- Las **bronquitis sibilantes por múltiples desencadenantes** se diferencian principalmente del fenotipo anterior por la persistencia de síntomas entre los episodios, como tos o sibilancias por la noche o tras el ejercicio, llanto o risa. Los virus siguen siendo el principal desencadenante de los episodios, aunque también pueden ser secundarios a la exposición al tabaco, alérgenos y contaminación ambiental, o

al contacto con humedad o aire frío. Al igual que el fenotipo anterior, puede cambiar evolutivamente y derivar, en este caso, hacia la forma clínica de bronquitis sibilantes episódicas.

Las bronquitis sibilantes episódicas no suelen asociarse a atopia y, raramente, progresan desarrollando un asma crónico. Por el contrario, las bronquitis sibilantes por múltiples desencadenantes se asocian a menudo a atopia, con sensibilización a alérgenos detectable incluso al año de vida. Estos niños presentan con frecuencia alergia alimentaria, principalmente a leche y/o huevo. Muchos de ellos asocian dermatitis atópica y sensibilización a alérgenos domésticos y desarrollan, con el paso del tiempo, alteraciones en la función pulmonar.

1.2.2. PRONÓSTICO DE LAS BRONQUITIS SIBILANTES: EL ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA.

El asma en el niño pequeño constituye una entidad heterogénea, en la que coexisten procesos con una patogenia y un curso evolutivo diferentes, pero a su vez con unos rasgos clínicos muy similares.

A modo de orientación, Castro et al. han propuesto un índice predictivo de asma (IPA) para su aplicación a niños de 3 años con bronquitis sibilantes recurrentes, cuya finalidad es estimar la persistencia de síntomas asmáticos entre los 6-13 años³⁵ (Tabla 2). El IPA se considera positivo en los niños que cumplen un criterio mayor o dos criterios menores. Tiene una sensibilidad del 16%, una especificidad del 97%, un valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 68%. Dicho de otra manera, un preescolar con bronquitis sibilantes y un IPA positivo, tiene un 77% de posibilidades de tener asma a la edad escolar; si es negativo, en el 68% de los casos dejará de tener estos episodios cuando alcance esta edad. En la cohorte estudiada, los niños con un IPA positivo tuvieron un riesgo de asma siete veces mayor que los niños con IPA negativo. Este índice fue modificado posteriormente por Guilbert et al., quizá por las dificultades que conlleva el diagnóstico de rinitis alérgica en niños tan pequeños³⁶. Los autores sustituyeron este criterio por la sensibilización a alérgenos alimentarios (leche, huevo y cacahuete) y añadieron la

sensibilización a neumoalergenos como otro criterio mayor (Tabla 3).

Según algunos expertos, los niños con un IPA positivo serían los principales candidatos a iniciar un tratamiento preventivo con el objetivo de modificar la progresión de la enfermedad y la evolución natural del asma³⁷. No obstante, esta hipótesis ha quedado por el momento descartada en el *Peak Study (Prevention of Early Asthma in Kids)*³⁸, en el que se demuestra una mejoría clínica con el empleo de corticoides inhalados en comparación con placebo durante 2 años de tratamiento, seguido de una reaparición de la sintomatología a lo largo del año posterior a la retirada de éste (niños entre 2 y 3 años de edad).

Más recientemente, Caudri et al. han propuesto otro índice predictivo, a partir de los resultados obtenidos en una cohorte holandesa compuesta por 3.963 niños³⁹. El índice está basado en una escala de puntuación de 0 a 55, dependiendo de la existencia de una serie de factores de riesgo: sexo masculino, parto post-término, bajo nivel educacional, tratamiento inhalatorio en los padres, frecuencia de episodios de bronquitis sibilantes en los cuatro primeros años, sibilancias y/o disnea no coincidentes con resfriados, infecciones graves y diagnóstico médico de dermatitis atópica. Son los factores de riesgo que resultaron significativos en el análisis multivariante llevado a cabo en la población estudiada, con objeto de definir un modelo predictivo de asma a los 7-8 años. Cada factor de riesgo contribuye con una puntuación diferente según el coeficiente obtenido en el modelo de regresión, y la puntuación total equivale a un porcentaje de riesgo de padecer asma en edades posteriores (Figura 1 y Tabla 4). Los autores han demostrado que la sensibilidad y especificidad de este índice son comparables a las del IPA, aunque señalan como ventajas el hecho de que se validara en una población en la que la edad mayoritaria fue de un año (frente a los 3 años del IPA), y además no precisa la realización de pruebas complementarias, como hemograma o estudio alérgico.

Tabla 2. Índice predictivo de asma. Adaptado de Castro et al.³⁵

ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA	
Criterios mayores	Criterios menores
1. Asma en el padre o la madre*	1. Rinitis alérgica*
2. Dermatitis atópica*	2. Eosinofilia periférica ($\geq 4\%$)
	3. Sibilancias no relacionadas con resfriados
*diagnosticado por médico	
Bronquitis sibilantes recurrentes en los 2-3 primeros años de vida + 1 criterio mayor o 2 criterios menores.	
-Índice positivo: 77% de ellos presentará sintomatología asmática entre los 6-13 años.	
-Índice negativo: 68% de ellos nunca tendrá asma entre los 6-13 años	
-Sensibilidad del 16% y Especificidad del 97%	

Tabla 3. Índice predictivo de asma modificado. Adaptado de Guilbert et al.³⁶

ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA MODIFICADO	
Criterios mayores	Criterios menores
1. Asma en el padre o en la madre*	1. Sibilancias no relacionadas con resfriados.
2. Dermatitis atópica*	2. Eosinofilia periférica ($\geq 4\%$)
3. Sensibilización alérgica al menos a un aeroalergeno *diagnosticado por un médico	3. Alergia a las proteínas de leche, huevo o frutos secos.
Se desconocen datos de sensibilidad y especificidad así como los valores predictivos.	
Estos criterios se aplican a niños entre 24 y 35 meses que han tenido 3 o más episodios de sibilancias de más de 24 horas de duración durante el año anterior, y en los que al menos uno de esos episodios fue confirmado por un médico.	

Tabla 4. Factores de riesgo que componen el índice predictivo de Craudi et al.³⁹

Factor de riesgo		Puntuación
1	Sexo masculino	4,6
2	Parto post-término	7,3
3	Nivel social bajo	4,2
4	Medicación inhalada en los padres	7,7
5	Frecuencia de episodios de sibilancias	
	1-3 episodios al año	4,2
	≥ 4 episodios al año	9,1
6	Sibilancias/disnea fuera de los resfriados	7,1
7	Infecciones graves	
	1-2 veces al año	4,6
	≥ 3 veces al año	6,9
8	Dermatitis atópica diagnosticada por médico	8,2
Total		55,1

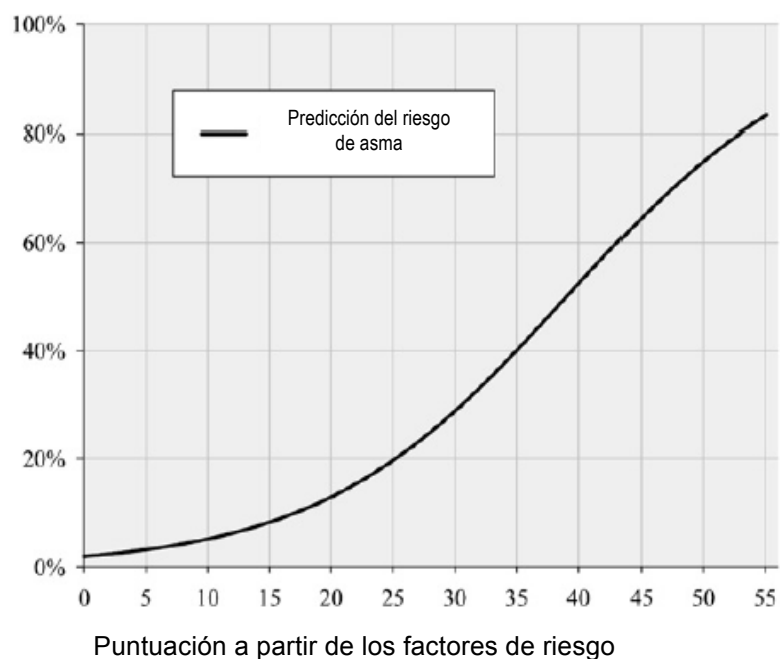


Figura 1. Predicción del riesgo de asma según la puntuación obtenida. Adaptado de Craudi et al.³⁹

1.2.3. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE BRONQUITIS SIBILANTES LLEVADOS A CABO EN ESPAÑA.

La incidencia (o la prevalencia) de las bronquitis sibilantes en el lactante y preescolar es difícil de establecer con precisión, debido a la diferente metodología empleada en los estudios descritos y a su heterogeneidad en cuanto a edad de los pacientes y procedencia geográfica. A pesar de ello, y

aun teniendo en cuenta los registros más bajos, no cabe ninguna duda de la enorme trascendencia de esta patología en lo que respecta al consumo de recursos sanitarios y a los trastornos de índole social que genera.

Existen pocos estudios epidemiológicos en España que hayan analizado la incidencia (o la prevalencia) de bronquitis sibilantes en el lactante y el preescolar y los posibles factores de riesgo asociados.

En lo que respecta a estudios prospectivos, sólo tenemos constancia del estudio AMICS (*Asthma Multicenter Infants Cohort Study*)¹⁰, en el que participaron las ciudades de Barcelona y Menorca, además de Ashford (Inglaterra). Su objetivo principal fue conocer el comportamiento de determinados alérgenos domésticos (ácaros y epitelio de gato), e irritantes ambientales como el dióxido de carbono o el humo del tabaco sobre la aparición de bronquitis sibilantes en los primeros 4 años de vida. También se tuvieron en cuenta otros factores como los antecedentes familiares de asma o atopia, la alimentación con lactancia materna, la existencia de hermanos mayores o las mascotas en domicilio. La información relativa a los episodios de bronquitis sibilantes presentados por el niño se basó en la respuesta a entrevistas anuales efectuadas a los padres. Este trabajo cifra la incidencia acumulada de bronquitis sibilantes del primer año de vida en la ciudad de Barcelona en el 26% (cohorte de 487 niños). A partir del primer año se observó un descenso en la incidencia anual hasta los 4 años de vida en el que se alcanzó de nuevo una incidencia del 27%. En Menorca, sobre una cohorte de 482 niños, la incidencia más alta se detectó en el segundo año de vida (29% frente al 21% en el primer año); en esta ciudad la tendencia fue descendente a partir de entonces (13% a los 4 años).

Recientemente han sido publicados los resultados del estudio EISL^{40,41} (Estudio Internacional de las Sibilancias en el Lactante) en el que participan España, Holanda y varios países de Latinoamérica. Es el primer estudio multicéntrico internacional a estas edades y está basado en la misma metodología del estudio ISAAC. En dicho estudio han colaborado ciudades como Bilbao, La Coruña, Cartagena y Valencia. El objetivo principal fue determinar la prevalencia de bronquitis sibilantes recurrentes (3 o más episodios de bronquitis sibilantes) durante el primer año de vida. Además

fueron analizadas las características de dichos episodios y se compararon los datos obtenidos entre los distintos centros. Se seleccionó una muestra aleatoria de los centros de atención primaria pertenecientes al sistema nacional de salud de cada país, estableciendo como condición que pudieran incorporar al menos 1.000 niños entre 12-15 meses de edad en el periodo de duración del estudio. Fue utilizado un cuestionario estandarizado que respondieron los padres o cuidadores en una de las visitas de control de salud rutinario o administración de vacunas. La muestra final fue de 30.093 niños en un total de 17 centros (25.030 niños de 12 centros de Latinoamérica y 5.063 niños de 5 centros en Europa). Considerando conjuntamente los datos de todos los pacientes, el 45,2% (IC 95%: 44,7- 45,8) había presentado al menos un episodio de bronquitis sibilante en el primer año de vida, y el 20,3% (20,8-21,7) había presentado bronquitis sibilantes recurrentes. El 8,5% (8,2-8,8) había sido diagnosticado de asma por un médico, y el 16,7% (16,3-17,2) había tenido el primer episodio de bronquitis sibilante en los primeros 3 meses de vida.

En los países de Latinoamérica el 47,3% (46,7- 48%) había presentado al menos un episodio de bronquitis sibilante en el primer año de vida y el 21,4% (20,9-21,9) bronquitis sibilantes recurrentes. En los países Europeos, el 34,4% (33-35,6) había presentado al menos un episodio de bronquitis sibilante en el primer año de vida, y el 15% (14-15,9) bronquitis sibilantes recurrentes.

La prevalencia de las distintas variables relacionadas con las bronquitis sibilantes en las ciudades españolas se representa la Tabla 5.

Los autores de este estudio destacan la elevada prevalencia de bronquitis sibilantes recurrentes encontrada y la gran variabilidad entre los distintos centros, con una menor prevalencia y gravedad en los centros europeos con respecto a Latinoamérica⁴¹.

Aunque el EISL incluye por primera vez datos epidemiológicos de la ciudad de Valencia, se trata, como ha quedado expuesto, de un estudio transversal. En nuestra Comunidad Autónoma no ha sido desarrollado hasta la fecha ningún estudio longitudinal basado en cohortes de nacimiento, con datos relativos a la incidencia de bronquitis sibilantes y sus factores de riesgo en los primeros años de vida. Esta circunstancia nos ha servido como principal justificación para llevar a cabo el presente estudio.

Tabla 5. Prevalencia (%) de las diferentes variables relacionadas con bronquitis sibilantes durante el primer año de edad en las ciudades españolas participantes en el estudio EISL⁴¹.

	Bronquitis sibilantes en alguna ocasión	Bronquitis sibilantes recurrentes	Bronquitis sibilantes en primeros 3 meses	Episodio grave	Visitas a urgencias	Ingresos hospitalarios
Bilbao	38,9	18,6	8,5	10,3	16,2	2,8
Cartagena	39,1	16,2	14,4	16,2	19,4	3,8
La Coruña	34,8	13,8	9,4	11,3	14,8	5
Valencia	28,7	12,1	10	12,7	21,4	5,4

1.3. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE BRONQUITIS SIBILANTES EN EL NIÑO PEQUEÑO.

La historia natural del asma está condicionada en gran medida por la intervención de un conjunto de factores de riesgo y/o factores protectores que pueden influir tanto en el desarrollo de la enfermedad como en su progresión, mantenimiento o remisión a lo largo del tiempo. Su identificación ha sido posible gracias a los estudios epidemiológicos llevados a cabo en los últimos años, alguno de los cuales ha sido ya mencionado en apartados anteriores. La implicación de los diferentes factores varía con la edad, pudiendo ejercer una influencia decisiva en determinados momentos y carecer de relevancia en otros. Paradójicamente, algunos factores considerados de riesgo para el desarrollo de bronquitis sibilantes en el niño pequeño pueden actuar como protectores para el desarrollo de asma en etapas posteriores, y viceversa.

Aunque existen múltiples estudios de cohortes que analizan los factores relacionados con el desarrollo y/o mantenimiento del asma a medio plazo (escolar y adolescente) y a largo plazo (adulto), trataremos de centrarnos a continuación en los factores de riesgo involucrados en la aparición de bronquitis sibilantes en las primeras etapas de la vida (lactante y preescolar).

1.3.1. Exposición al tabaco

Diversos trabajos han demostrado que el tabaquismo materno durante el embarazo aumenta el riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros años de la vida⁴²⁻⁴⁵. Esta asociación parece ser consecuencia de la disminución de la función pulmonar provocada por el efecto del tabaco, como se ha señalado en algunos estudios al realizar mediciones en los primeros meses de vida⁴⁴. Por otro lado, existe una relación entre el hábito de fumar en la madre durante la gestación y el bajo peso al nacer⁴⁵, condición que a su vez implica un mayor riesgo de patología respiratoria. No obstante, los efectos del tabaquismo materno prenatal parecen ser transitorios, sin prolongarse más allá de los 3 años de edad^{46,47}.

Respecto a la exposición postnatal al humo del tabaco en el domicilio del niño, una revisión sistemática concluyó que aumenta la incidencia de bronquitis sibilantes especialmente en los primeros 6 años de vida, con una odds ratio (OR) de 1,3 (IC 95%:1,04-1,22)⁴⁸. Además, estos niños presentan un aumento en la frecuencia e intensidad de agudizaciones respiratorias, en las visitas a urgencias y en el empleo de medicación broncodilatadora en comparación con niños no expuestos al tabaco.

1.3.2. Sexo

El riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros años de vida es mayor en los niños que en las niñas^{30,49}, lo cual podría ser consecuencia de las diferencias en algunos parámetros de la función pulmonar entre ambos sexos detectadas después del nacimiento (flujos respiratorios más bajos y resistencias más altas en el sexo masculino)⁵⁰. A su vez, este hallazgo estaría relacionado con la existencia de ciertas desigualdades en la estructura anatómica de las vías respiratorias, ya que son más largas y estrechas en los varones. A partir de la pubertad sería la vía aérea de los niños la que tendría un mayor calibre, lo que explicaría en parte el aumento de la prevalencia del asma en el sexo femenino a estas edades y en las posteriores⁵¹.

1.3.3. Edad gestacional y peso al nacimiento

La prematuridad constituye, por sí sola, un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades respiratorias y alteraciones de la función pulmonar en el niño. Un estudio comparativo entre dos grupos de lactantes de una misma área geográfica y de un nivel socio-económico similar, demostró que el 65% de los que habían sido prematuros presentaron problemas respiratorios en el primer año de vida, en comparación con el 33% de los que habían nacido a término⁵². Para el caso de las bronquitis sibilantes, varios estudios han demostrado una clara asociación con la prematuridad, que además es proporcional al grado de ésta^{53,54}. Los lactantes que fueron prematuros, aun sin antecedentes de patología respiratoria perinatal, presentan una elevación de las resistencias de la vía aérea en comparación con los valores de los niños a término sanos^{55,56}.

También los niños pequeños para su edad gestacional tienen más riesgo de bronquitis sibilantes y de infecciones respiratorias durante la lactancia⁵⁷. De hecho, un estudio cifra la incidencia de las bronquitis sibilantes en lactantes de muy bajo peso al nacimiento en el 48%, frente al 8% en los niños de peso adecuado⁵⁸.

1.3.4. Edad de la madre

El riesgo de bronquitis sibilantes es mayor en los hijos de madres jóvenes, quizás en relación con un menor crecimiento somático que aparece con mayor frecuencia en los recién nacidos de estas madres²⁶. A este hecho podrían contribuir tanto factores de tipo metabólico como otros asociados con el nivel socio-económico que darían lugar a una gestación peor controlada y con más riesgo de problemas en el desarrollo del feto⁵⁹. Según algunos estudios, el riesgo relativo (RR) de bronquitis sibilantes en hijos de madres menores de 20 años es de 1,8 (IC95%: 1,2-2,6), mientras que en hijos de madres mayores de 35 años es de 0,7 (0,5-0,9), lo cual refleja un efecto protector en éstas últimas^{11,54}.

1.3.5. Lactancia materna

Existen múltiples evidencias a favor del efecto protector de la lactancia materna sobre el desarrollo de bronquitis sibilantes en el lactante y preescolar⁶⁰⁻⁶³. El estudio EISL ha puesto de manifiesto recientemente dicho efecto cuando el tiempo de lactancia supera los 3 meses, con una OR de 0,77 (0,63-0,93) en las ciudades españolas y holandesas⁶⁴.

Una revisión sistemática concluyó que la protección se prolonga a lo largo de toda la edad pediátrica, especialmente en aquellos casos con historia familiar de atopia⁶⁵. A pesar de ello, algún estudio cuestiona los efectos protectores de la lactancia materna en la infancia tardía, en lo que respecta a la prevención del asma alérgico^{11,27}.

La leche materna actuaría como primera barrera de defensa frente a los agentes infecciosos, compensando la inmadurez del sistema inmune del recién nacido a la hora de hacer frente a las infecciones. El efecto protector se atribuye además a la presencia de diferentes componentes de la leche materna que estimularían la madurez del sistema inmune (citoquinas como el TGF- β 1, enzimas, hormonas, factores de crecimiento y otros agentes con función inmunomoduladora)⁶⁰.

1.3.6. Hermanos mayores y asistencia a guardería

El principal desencadenante de las bronquitis sibilantes en el niño pequeño son las infecciones víricas. Dado que la convivencia con otros niños puede facilitar su transmisión, es lógico pensar que el riesgo de bronquitis sibilantes sea mayor en los niños con hermanos mayores y/o escolarizados. Según datos de la cohorte de Tucson, la exposición a hermanos mayores u otros niños en la guardería aumenta la probabilidad de presentar bronquitis sibilantes en los 2 primeros años de vida, con un RR de 1,4 (1,1-1,8). Sin embargo, este mismo hecho reduce el riesgo de asma entre los 6 y los 13 años⁶⁶. Otro estudio longitudinal basado en una cohorte de nacimiento, el ALSPAC, ha demostrado que la existencia de hermanos mayores supone un mayor riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 42 meses de vida, con un RR que oscila entre 1,3 y 2,0 según edades⁵⁴.

El estudio EISL ha encontrado una clara asociación entre la asistencia a guardería y el desarrollo de bronquitis sibilantes recurrentes, con una OR global (Europa y Latinoamérica) de 2,66 (2,21-2,31)⁶⁴.

Por otro lado, una revisión sistemática reciente realizada en nuestro país, apunta que el riesgo de infección respiratoria de vías bajas en los primeros 3 años de vida es mayor en aquellos niños que asisten a guarderías, con un RR de 2,1 (1,5-2,8)⁶⁷.

1.3.7. Estación de nacimiento

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente responsable de la bronquiolitis aguda del lactante; por tanto, el primer episodio de bronquitis sibilante está casi siempre vinculado a esta infección. El brote epidémico del VRS, aunque variable, suele comenzar a finales del otoño y se prolonga hasta el inicio de la primavera. En un estudio en el que se presentan de forma paralela los resultados de dos cohortes de nacimiento (Reino Unido y República Checa), se demuestra que haber nacido en el tercer trimestre del año aumenta el riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses de vida⁶⁸. Otros autores han obtenido los mismos resultados al tomar como referencia la estación del año al nacimiento, siendo el otoño la que supone un mayor riesgo de bronquitis sibilantes hasta los 18 meses de edad⁶⁹. Más aún, los niños nacidos cuatro meses antes del pico epidémico anual, en comparación con los que nacieron 12 meses antes, no sólo presentan un mayor riesgo de bronquiolitis en la época de lactante sino que también asocian un mayor riesgo de asma hasta los cinco años de edad⁷⁰.

Todos estos hallazgos tienen una explicación lógica si tenemos en cuenta que los niños nacidos en los meses de riesgo van a estar expuestos durante más tiempo a los virus responsables del brote epidémico, y a una edad en la que han perdido casi la totalidad de los anticuerpos maternos y aún no han formado los propios en cantidades suficientes.

1.3.8. Nivel socioeconómico

Al igual que en niños escolares asmáticos, se ha descrito una relación inversamente proporcional entre el nivel socioeconómico de la familia y el

riesgo de bronquitis sibilantes en los lactantes y preescolares. A este respecto, un estudio basado en una cohorte de nacimiento describió que la prevalencia de bronquitis sibilantes durante el primer año de vida era del 39% en los lactantes del grupo socioeconómico más bajo, del 24% en los del grupo intermedio y del 14% en el grupo de nivel más alto⁷¹. Otros autores han demostrado que la pobreza, la convivencia sin uno de los padres y el bajo nivel educacional en la madre se asocia a un mayor riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 5 años de edad⁷². A este hecho pueden contribuir factores ya comentados como la juventud materna, la exposición al tabaco, la prematuridad y el bajo peso al nacimiento, de mayor prevalencia en los estratos sociales más desprotegidos⁷³.

1.3.9. Dermatitis atópica en el niño

La dermatitis atópica (DA) suele debutar en el primer año de vida, como primera manifestación de lo que ha venido en llamarse la “marcha atópica”, a la que se uniría el asma en los años posteriores⁷⁴. Aunque las bronquitis sibilantes en la edad escolar están claramente asociadas a la DA, en el lactante y en el preescolar la relación está menos clara. Algún estudio ha demostrado una asociación débil, aunque significativa, entre ambas a estas edades^{69,75}. No obstante, la mayoría de los factores de riesgo implicados en la aparición de bronquitis sibilantes no parecen influir en el desarrollo de la DA, lo cual indicaría que su etiología es diferente⁷⁵.

En el estudio de Tucson no se encontró una asociación significativa entre la DA en el primer año de vida y el fenotipo de los sibiladores precoces transitorios, pero sí entre ésta y los sibiladores persistentes³⁰. Según esto, y dado que el primer fenotipo es el más frecuente en la edad del lactante y preescolar, podríamos concluir que la DA no supone un factor de riesgo de bronquitis sibilantes en la mayoría de estos niños.

En contra de ello, Rusconi et al., que emplearon en su estudio la misma clasificación de fenotipos descrita en Tucson, encontraron una asociación significativa entre los sibilantes precoces transitorios y la DA, aunque mucho menos potente que para el resto de los fenotipos¹¹. También en el estudio EISL se ha puesto de manifiesto que la DA actúa como factor de riesgo de bronquitis

sibilantes recurrentes tanto en Latinoamérica como en Europa, con una OR global de 1,73 (1,56-1,92)⁶⁴.

1.3.10. Antecedentes de asma y/o atopia

Según el índice predictivo propuesto por Castro et al., el antecedente de asma en alguno de los padres es un criterio mayor de riesgo para la persistencia de síntomas asmáticos por encima de los 6 años de edad³⁵. Diversos estudios han analizado la influencia de estos antecedentes en el desarrollo de bronquitis sibilantes en etapas más precoces, con resultados contradictorios. Bosken et al. demostraron que tanto el antecedente de asma como el de atopia en los padres incrementa el riesgo de enfermedades respiratorias entre los 7 y los 18 meses de vida, aunque las bronquitis sibilantes en estos niños sólo guardan relación con el antecedente de asma⁷⁶. Sin embargo, al estudiar por separado el subgrupo de lactantes por debajo de los 6 meses de edad, no encontraron ninguna asociación entre el antecedente de asma o atopia en los padres y la aparición de bronquitis sibilantes. Por el contrario, en otras cohortes más amplias se ha demostrado una clara asociación entre ambos antecedentes y el desarrollo de bronquitis sibilantes en el niño pequeño, independientemente del fenotipo al que pertenezca^{11,54} y de la edad en la que debute⁶⁹. En el caso de estudio EISL, en las ciudades europeas no hubo una asociación significativa entre el antecedente de rinitis en los padres y la aparición de bronquitis sibilantes recurrentes en el niño. En cambio, sí que se encontró tal asociación con el antecedente de asma en los padres, con una OR de 1,94 (1,26-2,99)⁶⁴. Si nos guiamos por los estudios de Tucson³⁰, el antecedente de atopia sólo actuaría como factor de riesgo en los niños con fenotipo de sibilancias persistentes atópicas. Dado que este fenotipo supone un 20% del total de los niños que presentan bronquitis sibilantes por debajo de los 3 años, concluiríamos que la atopia en los padres no se comporta como factor de riesgo en la inmensa mayoría de los lactantes y preescolares.

1.3.11. Mascotas

Se ha discutido mucho acerca del posible papel protector que ejerce la exposición temprana a alérgenos del perro y del gato sobre el desarrollo de

asma en la infancia tardía. Apter et al.⁷⁷ realizaron una revisión exhaustiva de los principales trabajos publicados, sin poder llegar a una conclusión definitiva dada la gran variabilidad metodológica entre ellos.

Son escasos los estudios que analizan el efecto de la convivencia con animales domésticos sobre la aparición de bronquitis sibilantes en los lactantes y preescolares. Celedón et al., observaron que la exposición al gato en los primeros meses de vida reduce el riesgo de bronquitis sibilantes entre el primer y el quinto año sólo en aquellos casos en los que no existe antecedente materno de asma; en caso de existir dicho antecedente el riesgo de bronquitis sibilantes aumenta a partir de los 3 años de edad. En cambio, la condición de atopia en el padre no tuvo ninguna influencia. Por otro lado, no se observó ninguna relación entre la aparición de bronquitis sibilantes y la exposición al alérgeno del perro independientemente de los antecedentes de los padres⁷⁸. Respecto a la influencia de estos alérgenos a lo largo del primer año de edad, de nuevo nos encontramos con estudios contradictorios. Mientras que algunos autores no encuentran ninguna asociación significativa entre la existencia de gato o perro en el domicilio y el desarrollo de bronquitis sibilantes^{69,79,80}, otros defienden que esta circunstancia aumenta el riesgo de padecerlas aunque sea de forma transitoria¹¹.

1.3.12. Función respiratoria

Según los datos aportados por el grupo de Tucson, los niños con bronquitis sibilantes transitorias de inicio precoz (primeros 3 años de vida) presentaban una disminución de la función pulmonar en comparación con los niños que nunca habían tenido bronquitis sibilantes en sus primeros 6 años de vida. Las mediciones fueron realizadas poco después del nacimiento, antes de presentar infecciones respiratorias bajas. En los fenotipos de bronquitis sibilantes de inicio tardío (más allá de los 3 años) y sibiladores persistentes (inicio antes de los 3 años y persistencia a los 6 años) no se observó diferencias en la función pulmonar con respecto a los niños que nunca habían tenido bronquitis sibilantes. Cuando se repitieron las mediciones a los 6 años de edad, los sibiladores persistentes eran los que presentaban una mayor afectación, aunque los sibiladores transitorios aún no habían normalizado los valores de función pulmonar. Es probable que determinados factores genéticos, además

del tabaquismo durante el embarazo, condicionen los hallazgos observados en los sibiladores precoces transitorios, mientras que la inflamación crónica de la vía aérea justificaría las alteraciones encontradas en los sibiladores persistentes⁸¹.

En el estudio de Young et al. se investigó la relación entre la función pulmonar, medida desde el primer mes de vida, y la aparición de bronquitis sibilantes en los 2 primeros años de edad. Todos los grupos de sibiladores -de inicio en el primer año, de inicio en el segundo año y persistentes (inicio en el primer año y persistencia en el segundo)- presentaron una disminución en los valores del VmaxFRC (flujo máximo a capacidad funcional residual) en comparación con los niños que nunca presentaron bronquitis sibilantes. Sin embargo, al año de edad la función pulmonar se había normalizado en los que las presentaron de forma precoz y seguía alterada en los otros dos grupos. Además, la compliancia del sistema respiratorio resultó ser mayor en los primeros y francamente menor en el resto, lo que según los autores puede contribuir a la persistencia de las bronquitis sibilantes más allá del año de edad⁸².

1.3.13. Fármacos

Los investigadores del estudio ALSPAC fueron los primeros en observar la existencia de una relación dosis-dependiente entre el uso de paracetamol en las fases avanzadas de la gestación y el aumento de la incidencia de bronquitis sibilantes entre los 30 y los 42 meses de edad⁸³. Este hallazgo ha sido recientemente corroborado en otros dos estudios prospectivos. Persky et al. demostraron que la ingesta de paracetamol en la segunda mitad del embarazo supone un mayor riesgo de síntomas respiratorios en general durante el primer año de vida del niño⁸⁴. Rebordosa et al. también han encontrado efectos similares en lo que respecta al desarrollo de bronquitis sibilantes, que además se prolongan hasta los 7 años de edad, aunque encuentran un mayor riesgo cuando la ingesta tiene lugar en fases precoces de la gestación⁸⁵. Se ha propuesto que estos hallazgos serían el resultado de una menor capacidad por parte del feto para metabolizar el paracetamol, lo que originaría un acúmulo de metabolitos tóxicos en el pulmón que afectarían a la

respuesta frente al estrés oxidativo y probablemente frente a los estímulos antigénicos⁸⁵.

También se ha estudiado la posible relación entre el uso precoz de antibióticos y la aparición de bronquitis sibilantes en etapas posteriores. Marra et al. llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis de los principales estudios publicados, concluyendo que el empleo de al menos un ciclo de antibióticos en el primer año de vida supone un factor de riesgo para el desarrollo de asma entre el segundo año y los 18 años de vida⁸⁶. Recientemente el mismo grupo ha presentado resultados propios a partir de una cohorte de nacimiento seguida durante un promedio de 5 años, llegando a las mismas conclusiones⁸⁷. En la cohorte holandesa del estudio KOALA (*Child, Parent and Health: Lifestyle and Genetic Constitution*), se observó una relación directamente proporcional entre la exposición a antibióticos en los primeros 6 meses de vida y la aparición de bronquitis sibilantes en los 2 años posteriores, sin un aumento paralelo en la incidencia de DA o de sensibilización a alérgenos. Los autores sugieren que los antibióticos alterarían la flora comensal de las vías aéreas superiores facilitando las infecciones víricas, muchas de ellas responsables de los episodios de bronquitis sibilantes en estas edades⁸⁸. Otros investigadores han encontrado una relación entre la administración de antibióticos en la etapa neonatal y el desarrollo de bronquitis sibilantes a lo largo del primer año de vida³², argumentando como causa las alteraciones en la flora intestinal provocadas por estos fármacos. No obstante, todos los autores no están de acuerdo con estas observaciones, existiendo trabajos cuyos resultados van en contra de que la antibioterapia en edades tempranas suponga un factor de riesgo para presentar bronquitis sibilantes a posteriori⁸⁹⁻⁹¹.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática sobre la utilización de antibióticos en la edad prenatal o en etapas tempranas de la vida y el riesgo de desarrollar asma⁹². En esta revisión se incluyeron todos los estudios publicados entre 1959 y julio de 2010 cuyo objetivo fuera investigar dicha asociación. En el análisis final se incluyeron 23 estudios (20 sobre exposición en la infancia; 3 sobre exposición intraútero). La OR agrupada de los 20 estudios sobre la exposición a antibióticos en la infancia y la aparición de asma fue de 1,5 (IC: 95%: 1,3-1,8). No obstante, este cálculo mostró una gran

heterogeneidad, lo que hizo recomendable la realización de un análisis por subgrupos según la naturaleza de los estudios incluidos. Los estudios retrospectivos mostraron una OR de 2,0 (1,8-2,3); los estudios de bases de datos de 1,3 (1,1-1,6), y los prospectivos de 1,1 (0,9-1,3). Es decir, en los estudios prospectivos la asociación entre el consumo de antibióticos y la aparición de asma no fue significativa. Por ello, la conclusión de que existe una relación causal entre consumo de antibióticos en edades precoces y desarrollo posterior de asma, debe ser interpretada con cautela hasta que existan estudios prospectivos de mayor tamaño.

En los 3 estudios de exposición a antibióticos intraútero, se observó un incremento significativo del riesgo de asma en los años posteriores. No obstante, los autores señalan que estos estudios pueden estar influenciados por numerosos factores de confusión, como prematuridad, corioamnionitis o tabaquismo materno, todos ellos asociados al uso de antibióticos durante el embarazo y a la aparición de bronquitis sibilantes en los niños.

2. OBJETIVOS

El presente estudio constituye la fase I del proyecto de investigación RESPIR (Registro y Análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el Asma en una Población Infantil de La Ribera).

▪ **Objetivo principal:**

El objetivo principal de este proyecto es conocer la incidencia de las bronquitis sibilantes en el lactante a los 6 y 12 meses de edad en la población de Alzira (Valencia).

▪ **Objetivos secundarios:**

- Conocer las repercusiones de las bronquitis sibilantes (incidencia de recurrencias, visitas a urgencias, hospitalizaciones y empleo de corticoides orales).
- Averiguar qué factores de riesgo pueden influir en la aparición de las bronquitis sibilantes y en sus recurrencias.

El proyecto RESPIR tendrá una segunda fase en la que plantearán los mismos objetivos en el niño de edad preescolar.

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo de cohortes, basado en una cohorte de nacimiento. Ha sido realizado en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de La Ribera (Alzira), perteneciente al Departamento de Salud 11 de la Comunidad Valenciana. El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital, como parte del proyecto de investigación RESPIR.

3.2. POBLACIÓN:

La población que representa la muestra de este estudio la componen los recién nacidos procedentes de la localidad de Alzira, nacidos desde marzo de 2007 y hasta la fecha en que la muestra requerida haya sido reunida.

Para calcular el tamaño muestral, y en base a estudios previos¹⁰⁻¹⁷, hemos decidido estimar una incidencia de bronquitis sibilantes del 30% en la población no expuesta a un determinado factor de riesgo. Consideramos que una diferencia absoluta del 15% entre la población expuesta y no expuesta sería la mínima a detectar para considerarla importante desde el punto de vista clínico y epidemiológico. Utilizando una potencia del 90% y una precisión del 5% el número de sujetos a estudio es de 460. Si tenemos en cuenta las posibles pérdidas potenciales (negativas a participar en el estudio, pérdidas de seguimiento, etc.) el número final de sujetos a estudio es de 631.

3.2.1. CARACTERÍSTICAS GEOGRÁFICAS, SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLIMATOLÓGICAS DE LA LOCALIDAD DE ALZIRA.

Alzira es una ciudad de la provincia de Valencia, en la Comarca de La Ribera Alta, situada a 36 kilómetros al sur de la capital y a 25 kilómetros de la costa. Se encuentra a 15-20 metros sobre el nivel del mar. El término municipal tiene una superficie de 111,4 kilómetros cuadrados. Cuenta con 44.690 habitantes (INE 2009), aunque según datos del Ayuntamiento de Alzira, en 2008, la población de residentes censados es de 43.892. De ellos, 4.633 son inmigrantes (1.400 rumanos, 526 marroquíes, 278 búlgaros, 266 ecuatorianos, 250 argelinos).

El clima es de tipo mediterráneo, con temperaturas suaves a lo largo de todo el año, pero con una transición brusca entre la escasez de precipitaciones durante el verano y las abundantes lluvias durante el otoño, que suelen ser de tipo torrencial produciendo frecuentes inundaciones.

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Prematuridad inferior a 34 semanas y/o peso al nacimiento menor de 1500 g.
- Patología respiratoria perinatal que precise ventilación mecánica más de 2 días.
- Patología neurológica grave secundaria a asfixia perinatal u otras causas.
- Malformaciones mayores y/o cromosopatías.
- Problema social grave.
- Cambio de población.

3.2.3. DEFINICIÓN DE BRONQUITIS SIBILANTE.

Episodio agudo de sibilancias reflejado por un médico en la historia clínica y/o reflejado por los padres en cuestionario escrito o en entrevista telefónica (haciendo referencia a “pitos o silbidos en el pecho”).

3.2.4. GRUPOS DE PACIENTES.

- Bronquitis sibilantes ausentes: Pacientes que no han presentado ningún episodio de bronquitis sibilante desde el nacimiento hasta el momento del análisis.
- Bronquitis sibilantes presentes: Pacientes que han presentado al menos un episodio de bronquitis sibilante desde el nacimiento hasta el momento del análisis.
- Bronquitis sibilantes episódicas: Pacientes que han presentado menos de 3 episodios de bronquitis sibilantes desde el nacimiento hasta el momento del análisis.

- Bronquitis sibilantes recurrentes o asma: Pacientes que han presentado 3 ó más episodios de bronquitis sibilantes desde el nacimiento hasta el momento del análisis o bien pacientes que no están libres de sibilancias durante periodos superiores a 2 meses.

3.3. MÉTODOS:

3.3.1. ETAPAS DE LA FASE I DEL PROYECTO RESPIR:

3.3.1.1. Información sobre el proyecto a los padres. Cuestionario basal. Consentimiento informado.

Etapa llevada a cabo en la planta de maternidad, previo al alta del recién nacido. Los archivos informáticos eran revisados diariamente para detectar los ingresos hospitalarios de esta planta correspondientes a madres con domicilio en la población de Alzira. Tras elaborar un listado con los niños elegibles, se procedía por parte de los investigadores a incluirlos en el estudio mediante entrevista realizada en sus habitaciones. Además de explicar verbalmente los detalles del estudio, se entregaba información por escrito a los padres y se obtenía el consentimiento firmado para participar en el estudio (Anexo 1). En la misma visita se realizaba un cuestionario verbal sobre antecedentes de asma, alergia y tabaquismo en la familia y sobre otras variables socio-demográficas (Anexo 2).

Después de obtener el consentimiento, los datos del paciente eran introducidos en la base de datos correspondiente, así como la información relativa al cuestionario basal.

Si algún paciente perteneciente a la población de Alzira hubiera nacido en otro hospital diferente al de La Ribera y estaba siendo controlado por un pediatra de atención primaria, se le pedía a éste que lo notificara para su inclusión. Posteriormente al paciente se le remitía por correo con sobre prefranqueado información sobre el estudio junto a la hoja de consentimiento y un número de teléfono para que pudiera realizar las preguntas oportunas, además del cuestionario basal.

3.3.1.2. Análisis de los 6 primeros meses de vida.

A partir de las historias clínicas informatizadas de atención especializada [Sistema Integrado de Ayuda Asistencial (SIAS)] y atención primaria del Departamento de Salud 11 (Abucasis), se ha extraído toda la información relativa a visitas a urgencias hospitalarias y extrahospitalarias, hospitalizaciones y visitas al pediatra de cabecera relacionadas con la aparición de bronquitis sibilantes durante los primeros 6 meses de vida. Para ello fue cumplimentado un formulario (Anexo 3) que incluye de forma detallada todas las variables a estudio. Se tiene en cuenta además el tratamiento recibido por los pacientes, la existencia de dermatitis atópica asociada (diagnóstico médico) y la presencia de animales de compañía en domicilio. De forma paralela, se envió por correo con sobre prefranqueado un cuestionario modificado del estudio ISAAC⁷ (Anexo 4) en el que se interroga a los padres sobre la existencia de bronquitis sibilantes desde el nacimiento del niño y sus repercusiones, además de otro tipo de preguntas relacionadas con posibles factores de riesgo que pudieran tener una implicación en el desarrollo de esta patología. Previo al envío del cuestionario y a modo de recordatorio los padres fueron avisados por medio de un mensaje telefónico. En aquellos casos en los que no se obtuvo ninguna información mediante estas fuentes, se recurrió a la encuesta telefónica. Si el paciente tampoco fue localizado por vía telefónica, se dejó transcurrir un periodo de 6 meses más y, si no hubo respuesta, se realizó el análisis del primer año de vida como al resto de los pacientes.

3.3.1.3. Análisis del primer año de vida.

Siguiendo el mismo procedimiento, se incorporó al formulario la información relativa a los 6 meses siguientes hasta llegar al año de edad (Anexo 5). Igualmente, se envió por correo prefranqueado un cuestionario similar al de la fase anterior (Anexo 6), que en esta ocasión incluyó como factor de riesgo a estudio la asistencia a la guardería. Junto a este cuestionario, se propuso la realización de un estudio alergológico cualitativo (ImmunoCAP® Rapid), adjuntando un folleto informativo al respecto (Anexo 7). En la respuesta al cuestionario los padres especificaron su deseo de realizar dicha prueba, que podía efectuarse en el hospital de La Ribera o en el centro de Salud de Alzira.

Posteriormente fueron citados telefónicamente por el personal de enfermería participante en el estudio.

ImmunoCAP® Rapid (Aerocrine, Uppsala, Suecia) es un test de detección rápida que en apenas veinte minutos permite identificar sensibilización mediada por IgE a los neumoaergenos y alérgenos alimentarios más comunes, con una muestra mínima de sangre⁹³. La prueba se realiza con una muestra de sangre total, que puede ser obtenida por punción en el dedo y la lectura de resultados se realiza a los quince minutos. Los resultados positivos difieren en intensidad (de rosa suave a rojo oscuro) y determinan la presencia de IgE específicas circulantes. La batería de alérgenos incluye: dermatofagoides, epitelio de gato y perro, huevo, leche, olivo, abedul, artemisia, parietaria y hierba timotea (Figura 2).



Figura 2. Detalle de los componentes de Immunocap®Rapid.

En aquellos casos en los que no se obtuvo ninguna información mediante los archivos informáticos y el cuestionario, se recurrió de nuevo a la encuesta telefónica. Si se agotó esta vía y tampoco se consiguió información, el paciente fue considerado pérdida del estudio.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.4.1. Variables a estudio

3.4.1.1. Cuestionario basal:

- Factores perinatales (sexo del paciente, tipo de lactancia, edad gestacional, peso al nacimiento, trimestre de nacimiento).
- Factores sociales (edad de la madre, nivel de estudios, origen inmigrante, existencia de hermanos mayores).
- Factores medioambientales (tabaquismo materno durante el embarazo, tabaquismo paterno).
- Antecedentes familiares (antecedentes de asma/atopia en los padres y en los hermanos).

3.4.1.2. Variables registradas a los 6 meses de edad:

- Variables dependientes:
 - Episodios de bronquitis sibilantes registrados en las historias clínicas informatizadas y/o en los cuestionarios.
- Variables independientes:
 - Tiempo de lactancia materna (igual o mayor a 3 meses, o menor de 3 meses).
 - Datos de atopia en el niño (dermatitis atópica).
 - Factores medioambientales (exposición a tabaco, mascotas en domicilio).
 - Necesidad de asistencia sanitaria (visitas a urgencias, tratamiento con corticoides orales, hospitalización e ingresos en UCIP), en relación con los episodios de bronquitis sibilantes .

3.4.1.3. Variables registradas al año de edad:

- Variables dependientes:
 - Episodios de bronquitis sibilantes registrados en las historias clínicas informatizadas y/o en los cuestionarios.
- Variables independientes:

- Tiempo de lactancia materna (igual o mayor a 3 meses, o menor de 3 meses).
- Datos de atopia en el niño (resultados del test alergológico cualitativo, dermatitis atópica).
- Factores medioambientales (asistencia a guardería, exposición a tabaco, mascotas en domicilio).
- Necesidad de asistencia sanitaria (visitas a urgencias, tratamiento con corticoides orales, hospitalización e ingresos en UCIP), en relación con los episodios de bronquitis sibilantes.

En los archivos informáticos se analizaron aspectos clínicos constatados por un médico, sobre todo en lo que se refiere a la auscultación de sibilancias.

3.4.2. Análisis de los datos

- Las variables cuantitativas se han expresado como media y desviación estándar (DE) o como mediana con el intervalo de valores. Las variables cualitativas se han expresado como porcentajes.
- Se ha calculado la incidencia acumulada y la tasa de incidencia de la variable principal con sus intervalos de confianza (IC) del 95%, y la incidencia acumulada de otras variables relacionadas con la necesidad de asistencia sanitaria.
- Comparación de variables cualitativas: Se aplicó la prueba de la χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher, utilizando un nivel de confianza del 95%.
- Comparación de variables cuantitativas: Se empleó la prueba *t* de Student, tras haber comprobado que la muestra sigue una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov). En caso contrario se empleó la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney.
- El estudio de la asociación entre las variables dependientes (bronquitis sibilantes y bronquitis sibilantes recurrentes) y las variables que representan exposiciones de interés se ha realizado mediante un análisis estratificado bivalente y multivalente (regresión de Cox para eventos únicos y eventos recurrentes). El análisis para eventos recurrentes se realizó sólo al año de edad, incluyendo los factores de

riesgo de bronquitis sibilantes que habían resultado significativos en el análisis de eventos únicos. Se ha calculado la razón de tasas (HR) cruda y ajustada con su IC del 95%.

- Para los factores de riesgo que se ha considerado oportuno por ser potencialmente modificables, se ha obtenido la fracción atribuible en la población (AFp) al año de edad. La AFp es una medida que permite estimar la proporción de bronquitis sibilantes en la población que es explicada por la exposición al factor estudiado. Responde a la pregunta ¿Qué porcentaje de la población con bronquitis sibilantes es consecuencia de la exposición a un determinado factor de riesgo?. Es una medición de gran potencialidad desde la perspectiva poblacional, ya que permite estimar cuál sería el efecto en la población sobre la aparición de bronquitis sibilantes si se evitara el factor en estudio. Su cálculo se ha realizado a partir del valor de la HR ajustada de bronquitis sibilantes y bronquitis sibilantes recurrentes obtenida en el análisis multivariante para los factores de riesgo estudiados. Se ha aplicado la siguiente fórmula:

$$AFp = (a_1/m_1) \times AFe; \text{ siendo:}$$

a_1 : número de casos expuestos al factor de riesgo.

m_1 : número total de casos.

AFe: fracción atribuible en los expuestos = $HR - 1/HR$.

Los IC del 95% de la AFp se han obtenido a partir de las fórmulas propuestas por Delgado et al⁹⁴.

Para el tratamiento estadístico se ha empleado el paquete “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS), versión 15.0 para Windows y el “*Data Analysis and Statistical Software*” (STATA), versión 10.1 para Windows. Se estableció como significativo un valor $p < 0,05$.

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

El periodo de inclusión de pacientes hasta reunir la muestra calculada ha sido de 20 meses (Figura 3). En este periodo nacieron en nuestro hospital 4.593 niños, de los cuales el 15% son hijos de madres con domicilio en Alzira. De éstos, el 6% no fueron elegibles por diversas causas y en el 2% hubo un rechazo por parte de los padres a participar. Dado que se recuperó a cinco pacientes nacidos en otros centros la muestra final está compuesta por 636 niños.

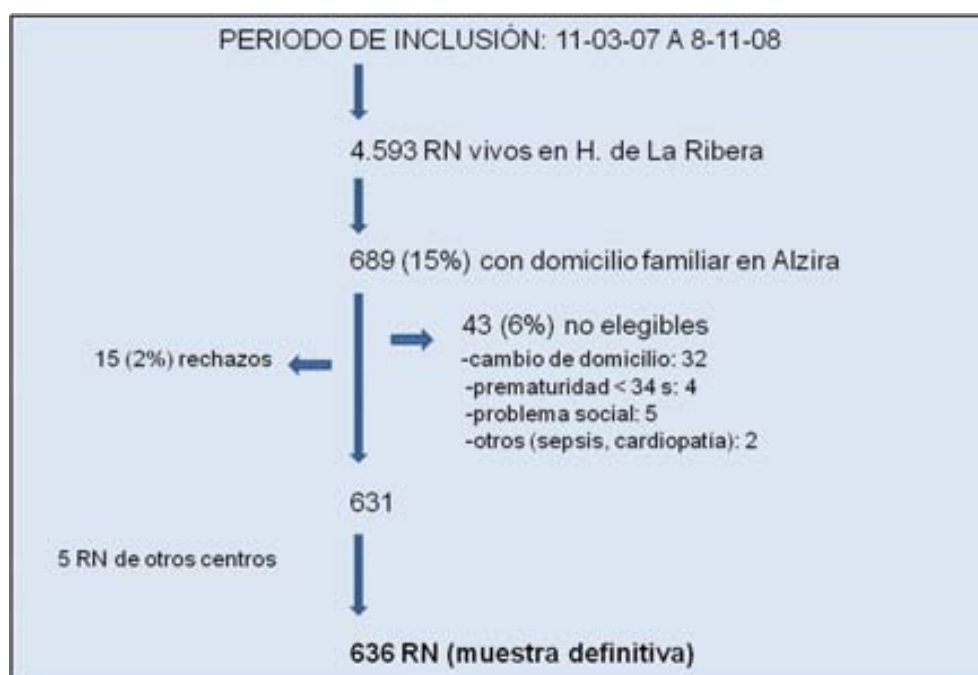


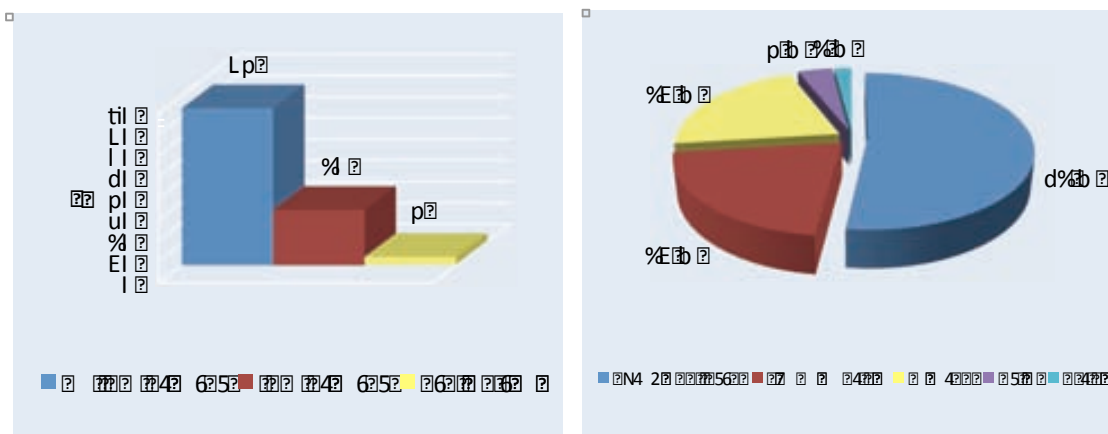
Figura 3. Proceso de inclusión de pacientes. RN: recién nacidos.

El promedio de edad de las madres es de 29,5 años (DE: 5,5). Las madres de origen inmigrante son significativamente más jóvenes (Tabla 6). Respecto al peso, la edad gestacional y el sexo, no ha habido diferencias significativas entre inmigrantes y no inmigrantes.

En cuanto a la etnia y procedencia geográfica de los pacientes, los niños de madres inmigrantes suponen una cuarta parte del total de la muestra y el 4% de los niños es de etnia gitana (Figura 4). Los inmigrantes proceden en su mayoría de países de Europa del Este, seguido en igual proporción por Latinoamérica y países del Magreb y a más distancia por otros países de Asia y África (Figura 5).

Tabla 6. Distribución según edad de la madre, peso al nacimiento, edad gestacional y sexo. Media (desviación estándar) [intervalo]. NS: no significativo.

	Global	No inmigrantes	Inmigrantes	p
Edad madre (años)	29,5 (5,5) [16-45]	30,6 (5) [17-45]	26,6 (6) [16-43]	<0,001
Peso nacimiento (gr)	3.238 (492) [1.530-4.670]	3.228 (484) [1.530-4.670]	3.270 (503) [2.030-4.400]	NS
Edad gestacional (semanas)	38,9 (1,7) [34-43]	39,1 (1,6) [34-43]	38,8 (1,8) [34-42]	NS
Sexo varón (%)	52,7	51,3	54,2	NS



Figuras 4 y 5. Distribución y países de procedencia de la población inmigrante.

La distribución de los pacientes según el trimestre de nacimiento ha sido relativamente homogénea, con un ligero predominio de nacimientos en el tercer trimestre respecto a los demás (Figura 6).

El 66% de los recién nacidos recibía lactancia materna en el momento del alta de la maternidad, con un porcentaje significativamente mayor en los hijos de madres inmigrantes (85%), (Figura 7a). A los 3 meses de vida apenas la mitad de los niños recibía lactancia materna, manteniéndose el predominio en los hijos de inmigrantes (Figura 7b).

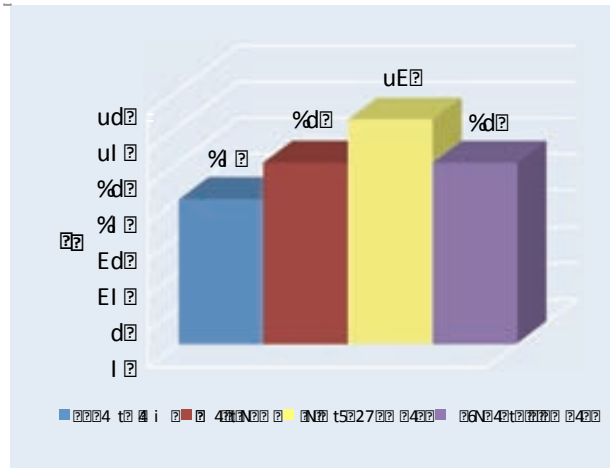


Figura 6. Distribución según el trimestre de nacimiento.

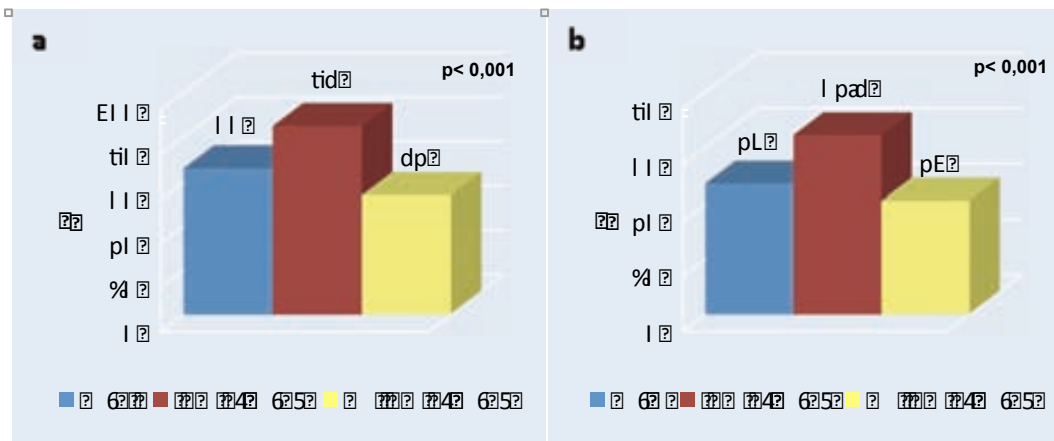


Figura 7. Lactancia materna al alta de la maternidad (a) y a los 3 meses de vida (b).

El porcentaje de niños con hermanos mayores es del 45%, y el 9% tiene más de un hermano (Figura 8).

Como indicador del nivel socio-económico se empleó el nivel educacional de los padres (Figura 9). Predominan los niveles intermedios, con estudios primarios o secundarios. Una pequeña minoría no tiene estudios mientras que, en el otro extremo, una cuarta parte tiene estudios universitarios. El nivel de estudios en su globalidad es significativamente inferior en los inmigrantes (el 11% de ellos no tiene estudios). Sin embargo, llama la atención que el porcentaje de padres con estudios universitarios se asemeja bastante en ambos grupos (Figura 10).

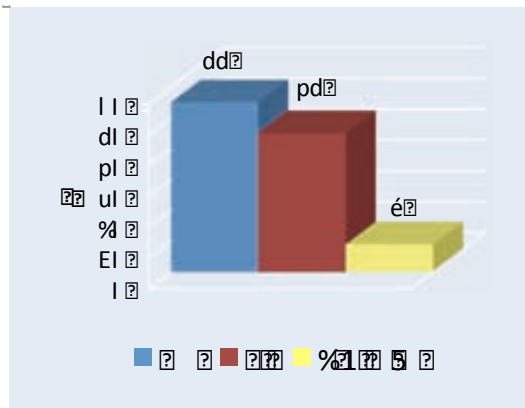


Figura 8. Hermanos mayores.

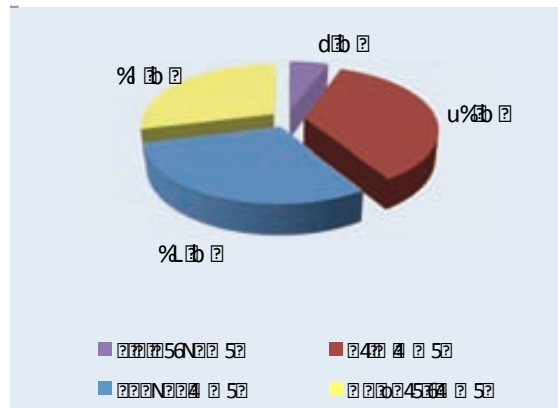


Figura 9. Nivel socio-económico según el nivel educacional (estudios) de los padres.



Figura 10. Nivel socio-económico en inmigrantes y no inmigrantes.

En cuanto al tabaquismo, casi la mitad de los padres son fumadores y algo más de la cuarta parte de las madres también lo son; de ellas, sólo una pequeña minoría ha dejado de fumar durante el embarazo (Figura 11). Tras realizar un ajuste según el nivel socioeconómico, se comprueba que el tabaquismo es significativamente mayor en los estratos sociales más bajos para ambos sexos y que el tabaquismo en el embarazo desciende algo más en las madres con mayor nivel de estudios (Figura 12).

Respecto a los antecedentes de asma y atopia, incluyendo en la atopia tanto la dermatitis atópica como la rinitis alérgica, observamos que casi una cuarta parte de los niños tiene antecedentes en algún miembro de la familia de una u otra enfermedad. Para el caso del asma el antecedente principal son los

hermanos mayores -casi el 13%- y para el caso de la atopia son las madres, con un 10% de afectadas (Figura 13).

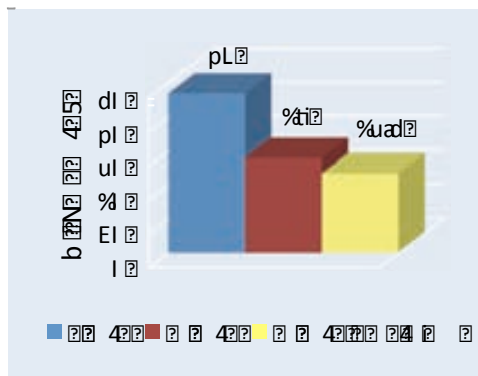


Figura 11. Tabaquismo según sexo.

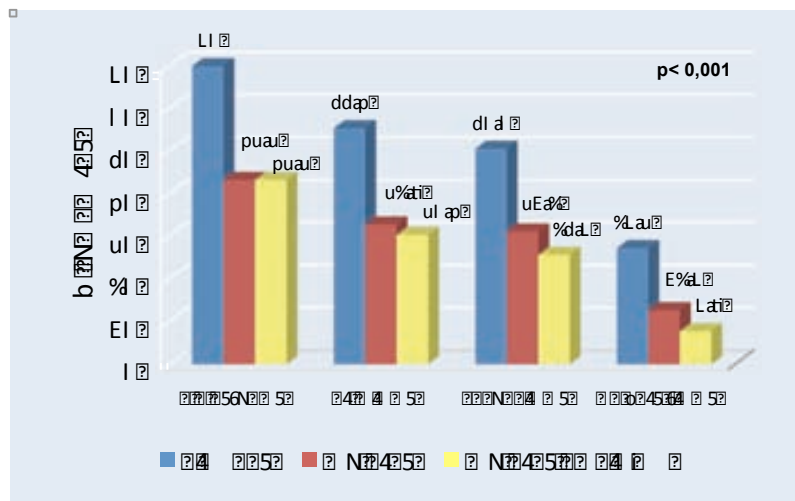


Figura 12. Tabaquismo según nivel socio-económico.

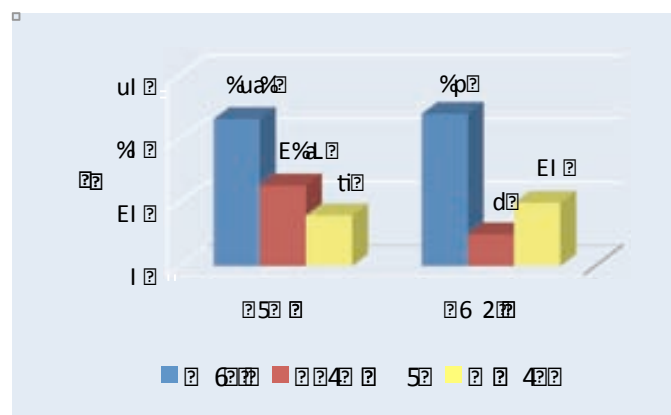


Figura 13. Antecedentes familiares de asma y atopia.

Por último, destacar que el grado de colaboración basado en la respuesta a los cuestionarios remitidos por correo ha sido bajo (Figura 14), y por tanto ha habido que recurrir a la encuesta telefónica en la mayoría de los pacientes. Los grupos asociados a una colaboración significativamente inferior han sido la población inmigrante, las familias con madres jóvenes y los padres con nivel socio-económico más bajo (tras excluir el factor inmigración). El antecedente de asma y/o atopia en algún miembro de la familia no se asoció a una mayor colaboración.

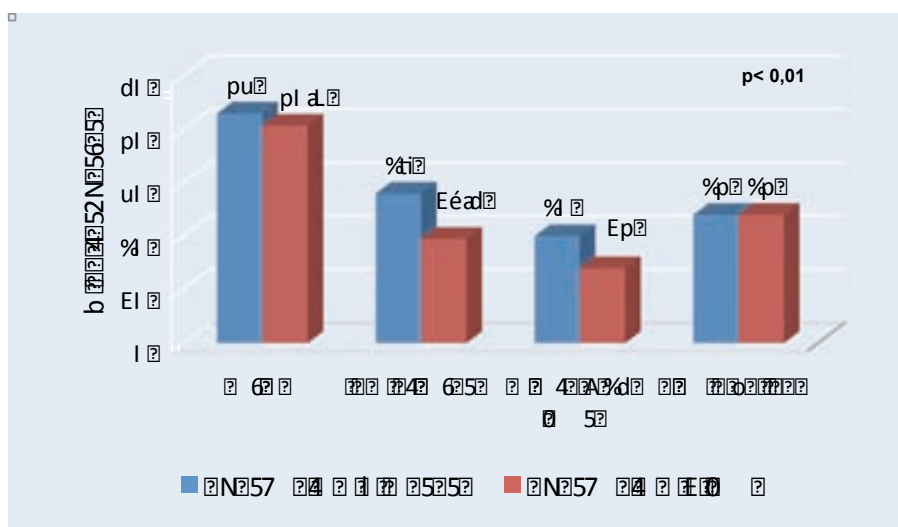


Figura 14. Grado de colaboración según respuesta a los cuestionarios.

4.2. ANÁLISIS A LOS 6 MESES DE EDAD

4.2.1. Incidencia de bronquitis sibilantes y de otros eventos de interés.

La incidencia acumulada de bronquitis sibilantes (al menos un episodio en los primeros 6 meses de vida), ha sido del 25,2% (Figura 15), con una estimación del 22,0 al 28,8% (IC del 95%). La tasa media de incidencia ha sido de 4,6 casos por 100 pacientes-mes de seguimiento, con una estimación de 3,9 a 5,4.

El promedio de edad de la primera recaída ha sido de 3,7 meses (DE: 1,5) y la mediana de edad de 3,9 meses (intervalo: 0,5-6).

El 5,6% de los pacientes ha presentado 3 ó más episodios (bronquitis sibilantes recurrentes o asma), mientras que el 11,6% ha precisado en alguna

ocasión atención en urgencias. El 6,6% de los niños ha recibido tratamiento corticoideo oral al menos una vez, con mayor frecuencia en los niños más pequeños ($p < 0,005$), en los hospitalizados ($p < 0,001$) y en los que presentaron 3 o más episodios ($p < 0,001$). Por último, el 4% ha requerido ingreso hospitalario y únicamente el 0,6% (4 pacientes) han sido derivados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Tanto las hospitalizaciones como las visitas a urgencias fueron significativamente más frecuentes en los niños más pequeños, en aquellos con bronquitis sibilantes recurrentes y en los de menor edad gestacional ($p < 0,05$).

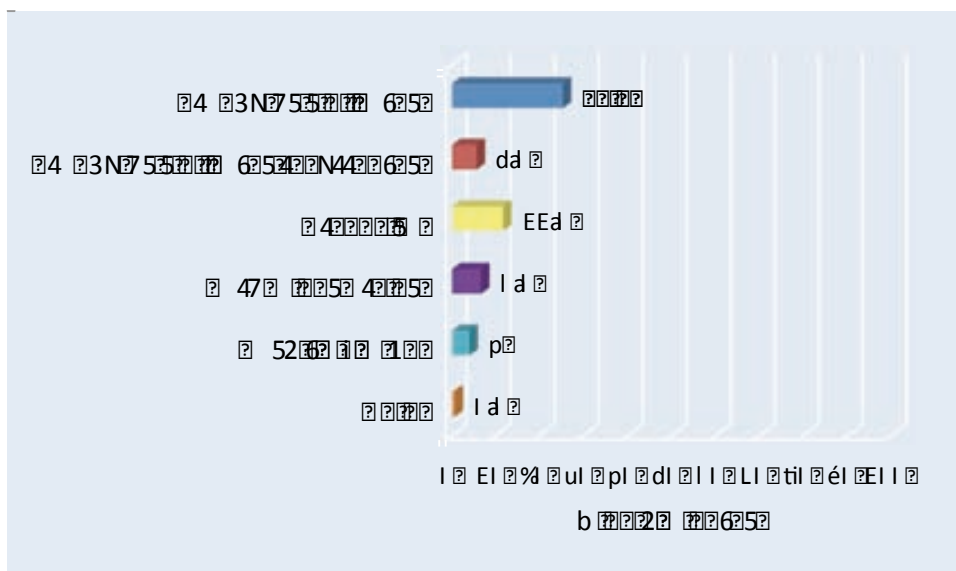


Figura 15. Incidencia acumulada de bronquitis sibilantes y de la necesidad de asistencia sanitaria (visitas a urgencias, tratamiento con corticoides orales, hospitalización e ingresos en UCIP), en relación con las mismas, en los primeros 6 meses de vida.

4.2.2. Análisis bivariante

Cada una de las variables a estudio fue analizada de manera independiente para valorar su influencia sobre la aparición de bronquitis sibilantes (al menos un episodio) mediante regresión de Cox. En la Tabla 7 queda resumido dicho análisis, expresando la HR de cada factor de riesgo sobre la categoría de referencia con su IC del 95%. Las variables cuantitativas se han categorizado sólo en caso de mejorar la precisión del modelo en el que intervienen, como en el caso del peso al nacimiento.

En el momento del análisis se habían producido un total de 16 pérdidas de seguimiento, lo que supone un 2,5% del total de la muestra.

La lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses y la mayor edad gestacional actúan como factores de protección frente a la aparición de bronquitis sibilantes. Por cada semana de edad gestacional el riesgo de sibilancias se multiplica por 0,9 (0,8-0,9). También hemos encontrado una asociación significativa entre la edad gestacional y la hospitalización por bronquitis sibilantes, con una mayor incidencia en los niños prematuros ($\chi^2=6,7$; $p < 0,05$).

El sexo masculino, el trimestre de nacimiento (especialmente el tercero y el cuarto con respecto al primero), la etnia gitana, el bajo nivel de estudios, la existencia de hermanos mayores, el antecedente de asma en éstos, la exposición al tabaco y el antecedente de atopia en la madre actúan como factores de riesgo para la aparición de bronquitis sibilantes.

La variable exposición al tabaco hace referencia tanto al tabaquismo durante la gestación como al postnatal (madre y/o padre).

El tabaquismo materno durante el embarazo, independientemente de la exposición posterior al tabaco, no aumenta significativamente el riesgo de bronquitis sibilantes.

La edad de la madre, el antecedente de atopia en el padre o hermanos, el antecedente de asma en la madre o el padre, el peso al nacimiento, el origen inmigrante, la dermatitis atópica en el niño y la existencia de animales domésticos en el domicilio no actúan como factores de riesgo de bronquitis sibilantes en el análisis bivariante.

Tabla 7. Factores de riesgo de bronquitis sibilantes (al menos 1 episodio) en los primeros 6 meses de vida. Análisis bivariante.

FACTOR DE RIESGO	n	HR	IC 95%	P
Factores perinatales				
Sexo	620			
Femenino		1	Referencia	
Masculino		2,0	1,5-2,9	<0,001
Edad gestacional	620			
		0,9	0,8-0,9	<0,01
Peso al nacimiento (gramos)	620			
<2.500		1	Referencia	
2.500-3.500		1,1	0,6-2,3	
>3.500		1,4	0,7-2,9	0,4
Trimestre de nacimiento	620			
Enero-marzo		1	Referencia	
Abril-junio		1,2	0,6-2,2	
Julio-septiembre		3,3	1,9-5,6	
Octubre-diciembre		2,1	1,2-3,8	<0,001
Lactancia materna \geq 3 meses	620			
No		1	Referencia	
Sí		0,7	0,5-0,9	<0,01
Factores sociales				
Edad de la madre	620			
		0,9	0,9-1,0	0,8
Nivel de estudios padres	620			
Universitarios		1	Referencia	
Secundarios		1,6	1,0-2,5	
Primarios		1,8	1,1-2,8	
Sin estudios		2,9	1,5-5,9	<0,01
Etnia gitana	620			
No		1	Referencia	
Sí		2,1	1,1-3,9	<0,05
Hijo de inmigrantes	620			
No		1	Referencia	
Sí		0,8	0,5-1,2	0,2
Hermanos mayores	620			
No		1	Referencia	
Sí		2,4	1,7-3,4	<0,001
Factores medioambientales				
Tabaquismo durante el embarazo	620			
No		1	Referencia	
Sí		1,1	0,7-1,6	0,5
Exposición a tabaco	589			
No		1	Referencia	
Sí		1,5	1,1-2,1	<0,05
Mascotas en domicilio	587			
No		1	Referencia	
Sí		1,0	0,7-1,5	0,2
Antecedentes familiares				
Asma en la madre	620			
No		1	Referencia	
Sí		1,4	0,8-2,3	0,2
Asma en el padre	620			
No		1	Referencia	
Sí		0,8	0,4-1,8	0,6
Asma en hermanos	620			
No		1	Referencia	
Sí		1,7	1,1-2,5	<0,05
Atopia en la madre	620			
No		1	Referencia	
Sí		1,7	1,1-2,6	<0,05
Atopia en el padre	620			
No		1	Referencia	
Sí		0,6	0,3-1,1	0,2
Atopia en hermanos	620			
No		1	Referencia	
Sí		1,4	0,7-2,6	0,3
Datos de atopia en el niño				
Dermatitis atópica	587			
No		1	Referencia	
Sí		1,4	0,8-2,3	0,2

4.2.3. Análisis multivariante.

Las variables correspondientes a cada uno de los factores de riesgo fueron de nuevo introducidas en el programa estadístico para la construcción de un modelo multivariante con finalidad predictiva mediante regresión de Cox. En la tabla 8 queda resumido el análisis.

El factor etnia gitana, a pesar de su significación en el análisis bivariante, no ha sido incluido por la posible existencia de colinealidad con el factor nivel de educación y por representar un porcentaje mínimo dentro de la totalidad de la muestra (4% de los pacientes). Por el contrario, otros factores como la edad materna, el peso al nacimiento y el tabaquismo durante el embarazo han sido tenidos en cuenta en el análisis final por cuestiones teóricas, aunque resultaran ser no significativos en el análisis bivariante.

Dada la existencia de colinealidad entre los factores “existencia de hermanos mayores” y “asma en los hermanos mayores”, se analizaron junto al resto de los factores en modelos separados. El modelo con mayor capacidad predictiva es el que incluye el factor “existencia de hermanos mayores” y, por tanto, ha sido el que hemos escogido. El antecedente de asma en los hermanos se comportó igualmente como factor de riesgo independiente de bronquitis sibilantes, con una HR al año de edad de 1,7 (IC 95%: 1,1-2,4), tomando como referencia el grupo de hermanos mayores sin asma.

La lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses, el origen inmigrante, la mayor edad gestacional y la mayor edad de la madre actúan como factores de protección frente a la aparición de bronquitis sibilantes. El sexo masculino, el trimestre de nacimiento (especialmente el tercero y el cuarto con respecto al primero), la existencia de hermanos mayores, la exposición al tabaco y el antecedente de asma en la madre se comportan como factores de riesgo para la aparición de bronquitis sibilantes.

La figura 16 refleja mediante un “forest plot” el papel de cada uno de los factores de riesgo analizados.

Tabla 8. Factores de riesgo de bronquitis sibilantes (al menos 1 episodio) en los primeros 6 meses de vida. Análisis multivariante.

FACTOR DE RIESGO	N	HR	IC 95%	p
	587			
Factores perinatales				
Sexo				
Femenino		1	Referencia	
Masculino		2,1	1,5-2,9	<0,001
Edad gestacional				
		0,9	0,8-1,0	<0,05
Trimestre de nacimiento				
Enero-marzo		1	Referencia	
Abril-junio		0,9	0,5-1,9	
Julio-septiembre		3,5	2,0-5,9	
Octubre-diciembre		2,0	1,1-3,6	<0,001
Lactancia materna \geq 3 meses				
No		1	Referencia	
Sí		0,6	0,4-0,8	<0,005
Factores sociales				
Edad de la madre				
		0,9	0,9-1,0	<0,05
Hijo de inmigrantes				
No		1	Referencia	
Sí		0,6	0,4-0,9	<0,05
Hermanos mayores				
No		1	Referencia	
Sí		3,1	2,2-4,5	<0,001
Factores medioambientales				
Exposición a tabaco				
No		1	Referencia	
Sí		1,4	1,0-2,0	<0,05
Antecedentes familiares				
Asma en la madre				
No		1	Referencia	
Sí		1,7	1,0-3,0	<0,05

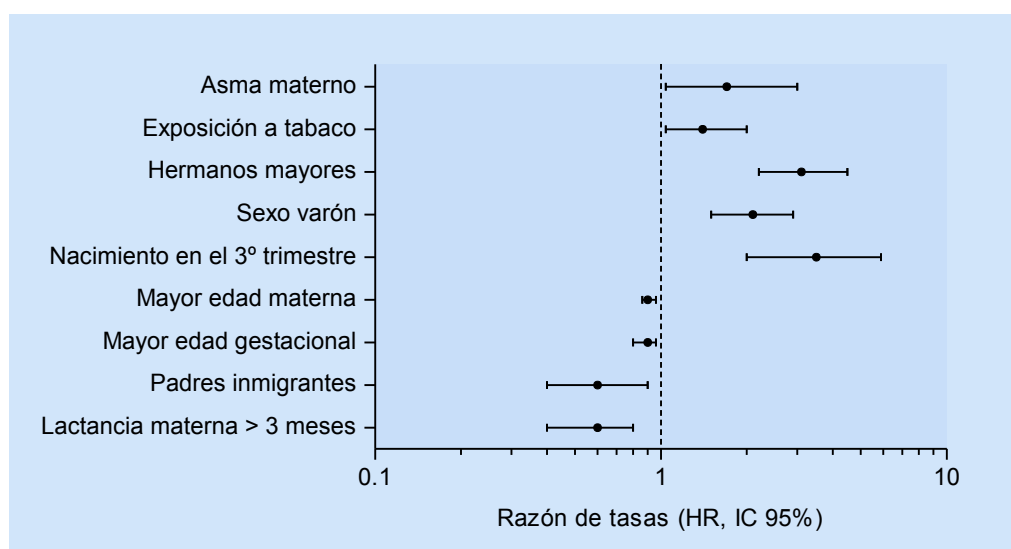


Figura 16. Papel de los distintos factores de riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses.

4.3. ANÁLISIS AL AÑO DE EDAD

4.3.1. Incidencia de bronquitis sibilantes y de otros eventos de interés

La incidencia acumulada de bronquitis sibilantes (al menos un episodio en el primer año de vida), ha sido del 37,1% (Figura 17), con una estimación del 33,3 al 41,1% (IC del 95%). La tasa media de incidencia ha sido de 3,9 casos por 100 pacientes-mes de seguimiento, con una estimación de 3,4 a 4,5.

El 10,6% de los pacientes ha presentado 3 ó más episodios (bronquitis sibilantes recurrentes o asma), mientras que el 17,6% ha precisado en alguna ocasión atención en urgencias. El 13,4% de los niños ha recibido tratamiento corticoideo oral al menos una vez, con mayor frecuencia en los niños más pequeños ($p < 0,05$), en los hospitalizados ($p < 0,001$) y en los que presentaron 3 o más episodios ($p < 0,001$). Por último, el 5,4% ha requerido ingreso hospitalario y el 0,7% (4 pacientes) han sido derivados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Tanto las hospitalizaciones como las visitas a urgencias fueron significativamente más frecuentes en los niños más pequeños ($p < 0,005$), en aquellos con bronquitis sibilantes recurrentes ($p < 0,0001$) y en los de menor edad gestacional ($p < 0,01$).

El 44,6% de los niños con bronquitis sibilantes recurrentes ha empleado corticoides inhalados y/o antileucotrienos por un periodo de 3 ó más meses en el primer año de vida. El tratamiento con corticoides inhalados ha sido algo superior al de los antileucotrienos (37% frente al 23%).

El estudio alergológico fue realizado en 315 niños al año de edad. De ellos, únicamente se detectó sensibilización a los alérgenos evaluados en 16 casos (5,1%). Los ácaros, la leche y el huevo han supuesto en conjunto el 75% de las sensibilizaciones, con una distribución equitativa de positividades (25% para cada alérgeno). El 25% restante ha correspondido al epitelio de perro y de gato. El 56,2% de los niños sensibilizados lo estaba a más de un alérgeno. Hubo una asociación significativa entre la sensibilización a alérgenos y la presencia de dermatitis atópica ($\chi^2 = 15,5$; $p < 0,005$).

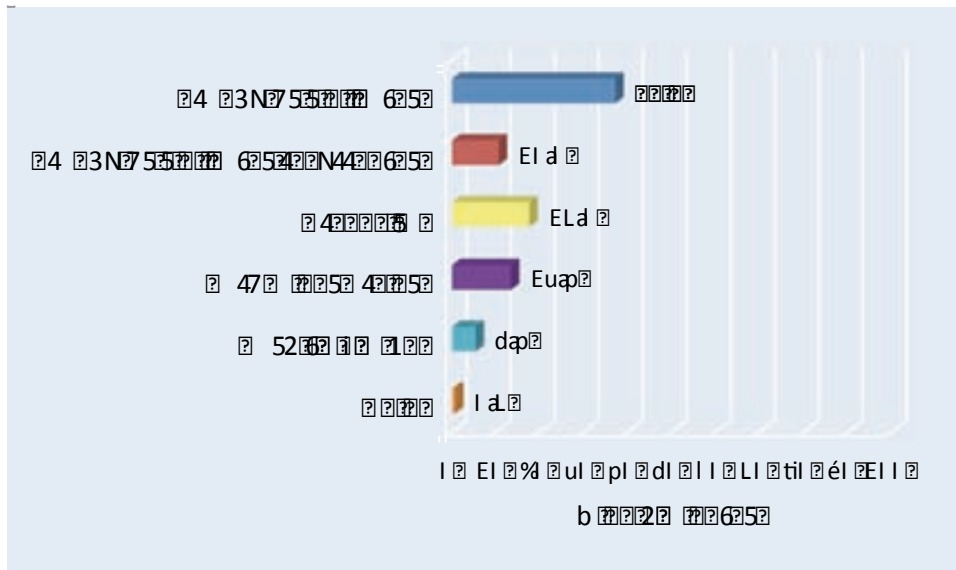


Figura 17. Incidencia acumulada de bronquitis sibilantes y de la necesidad de asistencia sanitaria (visitas a urgencias, tratamiento con corticoides orales, hospitalización e ingresos en UCIP), en relación con las mismas, en el primer año de vida.

4.3.2. Análisis bivalente

Al igual que a los 6 meses, las variables a estudio fueron analizadas de manera independiente para valorar su influencia sobre la aparición de bronquitis sibilantes durante el primer año de vida (al menos 1 episodio) mediante regresión de Cox. En la Tabla 9 queda resumido dicho análisis.

En el momento del análisis se habían producido un total de 25 pérdidas de seguimiento, lo que supone un 3,9% del total de la muestra. El 68% de las pérdidas fueron debidas a cambios de población, el 24% a la ausencia de datos en los archivos informáticos y a la imposibilidad de localizar telefónicamente a los participantes, y el 8% a rechazo por parte de los padres a seguir participando.

La lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses y la mayor edad gestacional actúan como factores de protección frente a la aparición de bronquitis sibilantes. Por cada semana de edad gestacional el riesgo de sibilancias se multiplica por 0,9 (0,8-0,9). Aunque se ha mantenido una mayor incidencia de hospitalizaciones en los niños prematuros a lo largo del primer año de vida, la asociación no ha sido estadísticamente significativa ($\chi^2=2,2$; $p=0,3$).

El sexo masculino, el trimestre de nacimiento (especialmente el tercero con respecto al primero), la etnia gitana, el bajo nivel de estudios, la existencia de hermanos mayores, el antecedente de asma en éstos, la exposición al tabaco y el antecedente de atopia en la madre actúan como factores de riesgo para la aparición de bronquitis sibilantes.

Al igual que lo sucedido a los 6 meses de edad, el tabaquismo materno durante el embarazo no aumentó significativamente el riesgo de bronquitis sibilantes.

La edad de la madre, el antecedente de atopia en el padre o hermanos, el antecedente de asma en la madre o el padre, el peso al nacimiento, el origen inmigrante, la dermatitis atópica en el niño, la existencia de animales domésticos en el domicilio y la asistencia a guardería no actúan como factores de riesgo de bronquitis sibilantes en el análisis bivariante. Tampoco se encontró una asociación significativa entre la positividad del estudio alergológico y la aparición de bronquitis sibilantes.

4.3.3. Análisis multivariante

El análisis multivariante correspondiente al primer año de vida queda resumido en la Tabla 10.

La lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses y la mayor edad de la madre actúan como factores de protección frente a la aparición de bronquitis sibilantes. La edad gestacional y el origen inmigrante de los padres dejaron de ser factores protectores. El sexo masculino, el trimestre de nacimiento (concretamente el tercero con respecto al primero), la existencia de hermanos mayores, la asistencia a guardería y la exposición al tabaco se comportan como factores de riesgo para la aparición de bronquitis sibilantes. El antecedente de asma en la madre sólo mantuvo significación estadística como factor de riesgo en caso de asociarse a atopia. La sensibilización a alérgenos mostró una tendencia a comportarse como factor de riesgo de bronquitis sibilantes en el análisis multivariante, aunque la asociación no fue significativa.

La figura 18 refleja mediante un “forest plot” el papel de cada uno de los factores de riesgo analizados en el primer año de vida.

Tabla 9. Factores de riesgo de bronquitis sibilantes (al menos 1 episodio) en el primer año de vida. Análisis bivariante.

FACTOR DE RIESGO	n	HR	IC 95%	p
Factores perinatales				
Sexo	611			
Femenino		1	Referencia	
Masculino		1,7	1,3-2,2	<0,001
Edad gestacional	611			
		0,9	0,8-0,9	<0,05
Peso al nacimiento (gramos)	611			
<2.500		1	Referencia	
2.500-3.500		1,1	0,6-1,8	
>3.500		1,2	0,7-2,0	0,7
Trimestre de nacimiento	611			
Enero-marzo		1	Referencia	
Abril-junio		1,6	1,0-2,4	
Julio-septiembre		2,1	1,4-3,2	
Octubre-diciembre		1,5	0,9-2,3	<0,001
Lactancia materna ≥ 3 meses	611			
No		1	Referencia	
Sí		0,7	0,5-0,9	<0,01
Factores sociales				
Edad de la madre	611			
		0,9	0,9-1,0	0,2
Nivel de estudios padres	611			
Universitarios		1	Referencia	
Secundarios		1,3	0,9-1,8	
Primarios		1,4	1,0-2,0	
Sin estudios		2,5	1,4-4,4	<0,05
Etnia gitana	611			
No		1	Referencia	
Sí		2,6	1,5-4,3	<0,001
Hijo de inmigrantes	611			
No		1	Referencia	
Sí		0,9	0,6-1,2	0,3
Hermanos mayores	611			
No		1	Referencia	
Sí		2,2	1,7-2,9	<0,001
Factores medioambientales				
Tabaquismo durante el embarazo	611			
No		1	Referencia	
Sí		1,2	0,9-1,6	0,2
Exposición a tabaco	587			
No		1	Referencia	
Sí		1,7	1,3-2,2	<0,001
Mascotas en domicilio	587			
No		1	Referencia	
Sí		0,9	0,6-1,2	0,4
Guardería	611			
No		1	Referencia	
Sí		1,3	0,9-2,0	0,1
Antecedentes familiares				
Asma en la madre	611			
No		1	Referencia	
Sí		1,4	0,9-2,1	0,1
Asma en el padre	611			
No		1	Referencia	
Sí		0,9	0,5-1,6	0,7
Asma en hermanos	611			
No		1	Referencia	
Sí		1,6	1,1-2,2	<0,05
Atopia en la madre	611			
No		1	Referencia	
Sí		1,8	1,2-2,6	<0,01
Atopia en el padre	611			
No		1	Referencia	
Sí		0,7	0,4-1,0	0,07
Atopia en hermanos	611			
No		1	Referencia	
Sí		1,2	0,7-2,2	0,5
Datos de atopia en el niño				
Dermatitis atópica	589			
No		1	Referencia	
Sí		1,1	0,8-1,6	0,5
Sensibilización a alérgenos	315			
No		1	Referencia	
Sí		1,8	0,9-3,6	0,2

Se calculó la AFp para los factores asistencia a guardería, exposición a tabaco y lactancia materna durante 3 o más meses (dado que la lactancia materna se comportó como factor protector, la AFp se calculó a partir de su recíproco; es decir, el riesgo sobre la aparición de bronquitis sibilantes que supone no alimentar al niño con lactancia materna o hacerlo durante un periodo inferior a 3 meses). Para el caso de la asistencia a guardería, la AFp fue del 4,6% (IC 95%: 4,4-4,8). Para la exposición a tabaco, la AFp fue del 25,3% (21,0-30,5). Es decir, la asistencia a guardería y la exposición al tabaco, como factores independientes, son responsables, respectivamente, del 4,6% y del 25,3% de los casos de bronquitis sibilantes en la población durante el primer año de vida. En lo que respecta a la lactancia materna, la AFp fue del 18,3% (15,6-21,5), lo que supone que esta forma de alimentación durante un periodo de 3 o más meses podría evitar un 18,3% de los casos de bronquitis sibilantes en el primer año de vida.

Tabla 10. Factores de riesgo de bronquitis sibilantes (al menos 1 episodio) en el primer año de vida. Análisis multivariante.

FACTOR DE RIESGO	N	HR	IC 95%	p
	587			
Factores perinatales				
Sexo				
Femenino		1	Referencia	
Masculino		1,8	1,4-2,4	<0,001
Trimestre de nacimiento				
Enero-marzo		1	Referencia	
Abril-junio		1,4	0,9-2,2	
Julio-septiembre		2,2	1,5-3,4	
Octubre-diciembre		1,2	0,7-2,0	<0,001
Lactancia materna \geq 3 meses				
No		1	Referencia	
Sí		0,7	0,5-0,9	<0,01
Factores sociales				
Edad de la madre		0,9	0,9-1,0	<0,05
Hermanos mayores				
No		1	Referencia	
Sí		2,6	2,0-3,5	<0,001
Factores medioambientales				
Exposición a tabaco				
No		1	Referencia	
Sí		1,6	1,2-2,1	<0,01
Asistencia a guardería				
No		1	Referencia	
Sí		1,5	1,0-2,3	<0,05
Antecedentes familiares				
Asma en la madre				
No		1	Referencia	
Asma no asociado a atopia		1,1	0,6-2,1	
Asma asociado a atopia		2,3	1,3-4,3	<0,05

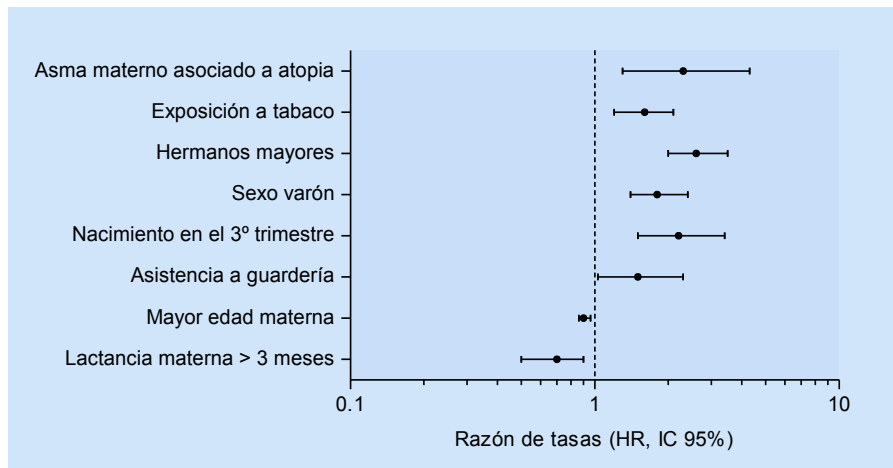


Figura 18. Papel de los distintos factores de riesgo de bronquitis sibilantes en el primer año de vida.

4.4. FACTORES DE RIESGO DE BRONQUITIS SIBILANTES RECURRENTE EN EL PRIMER AÑO DE VIDA.

Hemos considerado especialmente interesante identificar los factores que pueden influir en la aparición de episodios recurrentes de bronquitis sibilantes en el primer año de vida (3 o más episodios, lo que se ha definido como asma), puesto que se trata de la subpoblación de pacientes que va a suponer una mayor carga asistencial en la práctica clínica. Por este motivo las variables que representan a los factores de riesgo fueron sometidas de nuevo a análisis, esta vez mediante regresión de Cox para eventos recurrentes.

La lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses, la edad gestacional y la mayor edad de la madre actúan como factores de protección frente a la aparición de bronquitis sibilantes recurrentes. El sexo masculino, la existencia de hermanos mayores, la asistencia a guardería y el antecedente materno de asma, especialmente en caso de asociar atopia, se comportan como factores de riesgo para la aparición de bronquitis sibilantes recurrentes (Tabla 11). El trimestre de nacimiento y la exposición al tabaco mantienen una tendencia a actuar como factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes, aunque la asociación no es estadísticamente significativa.

Con respecto a la sensibilización a alérgenos, se comportó como factor de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes (HR: 3,6; IC95%: 1,1-11,6). No

obstante, esta variable no ha sido incluida en el modelo final puesto que sólo fue realizada en el 51,4% de los niños de la cohorte, lo que conlleva una pérdida de potencia importante que repercute en el comportamiento del resto de los factores de riesgo.

De nuevo se calculó la AFp para los factores asistencia a guardería y lactancia materna durante 3 o más meses sobre el riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes (se obvió el cálculo de la AFp para la exposición al tabaco al no resultar significativo en el análisis multivariante). La AFp para el caso de la asistencia a guardería, fue del 11,1% (IC 95%: 9,8-12,5). Es decir, la asistencia a guardería, como factor independiente, es responsable del 11,1% de los casos de bronquitis sibilantes recurrentes en la población durante el primer año de vida. La AFp respecto a la lactancia materna, fue del 38,5% (IC 95%: 27,1-54,7), lo que supone que esta forma de alimentación durante un periodo de 3 o más meses podría evitar un 38,5% de los casos de bronquitis sibilantes recurrentes en el primer año de vida.

La figura 19 refleja mediante un “forest plot” el papel de cada uno de los factores de riesgo analizados en el primer año de vida.

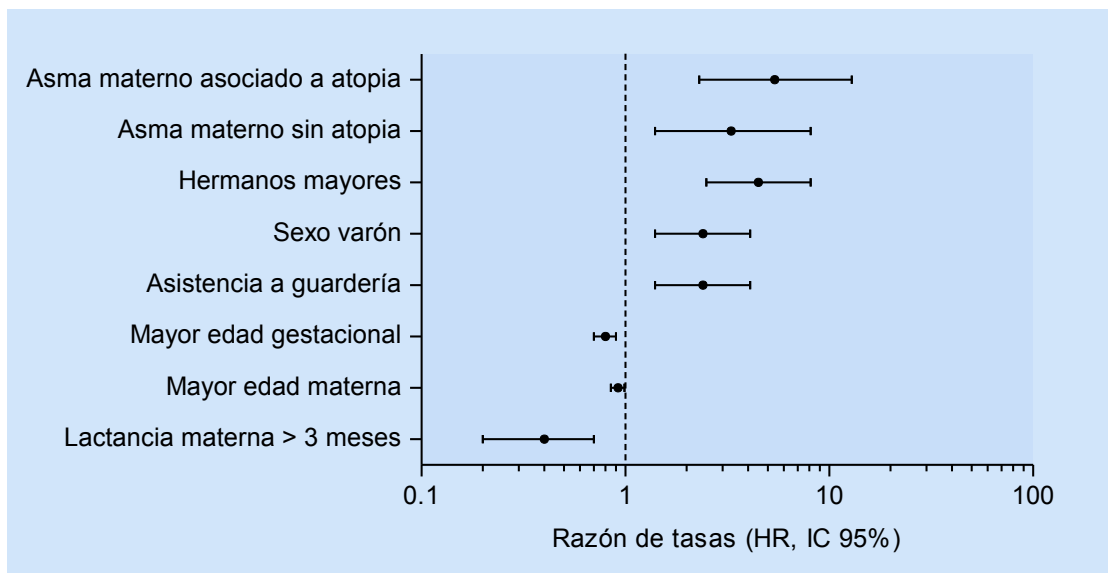


Figura 19. Papel de los distintos factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes en el primer año de vida.

Tabla 11. Factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes en el primer año de vida.

FACTOR DE RIESGO	N	HR	IC 95%	p
	587			
Factores perinatales				
Sexo				
Femenino		1	Referencia	
Masculino		2,4	1,4-4,1	<0,005
Edad gestacional		0,8	0,7-0,9	<0,05
Lactancia materna ≥ 3 meses				
No		1	Referencia	
Sí		0,4	0,2-0,7	<0,005
Factores sociales				
Edad de la madre		0,9	0,9-1,0	0,05
Hermanos mayores				
No		1	Referencia	
Sí		4,5	2,5-8,1	<0,001
Factores medioambientales				
Asistencia a guardería				
No		1	Referencia	
Sí		2,4	1,4-4,1	<0,01
Antecedentes familiares				
Asma en la madre				
No		1	Referencia	
Asma no asociado a atopia		3,3	1,4-8,1	
Asma asociado a atopia		5,4	2,3-12,9	<0,001

5. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio prospectivo llevado a cabo en nuestro país sobre incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en el lactante en el que el diagnóstico de los episodios se ha basado en la exploración clínica. A nuestro juicio, el diagnóstico de bronquitis sibilantes es más preciso de este modo, si se compara con el establecido a partir de los cuestionarios efectuados a los padres, bien sea por escrito o a través de entrevistas personales. Debemos destacar las ventajas que ha supuesto el acceso a la historia clínica electrónica del paciente, con la posibilidad de disponer de los datos de atención primaria y hospitalaria de forma simultánea desde el mismo centro de trabajo.

5.1. INCIDENCIA ACUMULADA DE BRONQUITIS SIBILANTES EN EL PRIMER AÑO DE VIDA. COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS.

La incidencia acumulada de bronquitis sibilantes a los 6 y 12 meses de vida en nuestra población (25,2 y 37,1%, respectivamente), es algo superior a la reflejada en otros estudios prospectivos.

En el estudio ALSPAC, llevado a cabo en Bristol (Reino Unido) con una cohorte de 1.954 recién nacidos entre 1991 y 1992, la incidencia de bronquitis sibilantes a los 6 meses de vida fue del 21,5%³⁴.

Martindale et al. controlaron evolutivamente a una cohorte de 1.924 recién nacidos en Aberdeen (Escocia) entre 1997 y 1999, y en este caso la incidencia fue del 19,1%⁹⁵.

En el estudio de Verhulst et al., realizado en Wilrijk (Bélgica), el 18,4% de los niños presentó al menos un episodio de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses de vida⁹⁶.

Las diferencias aún son mayores al comparar nuestros resultados con los publicados por Henderson et al., procedentes de un estudio realizado en dos poblaciones de la República Checa en el que se empleó la misma metodología del estudio ALSPAC. En este caso, la incidencia de bronquitis sibilantes a los 6 meses fue del 10,3%⁶⁸.

La mayor parte de los trabajos aportan cifras de incidencia correspondientes a edades posteriores, especialmente entre el primer y el segundo año de vida.

En la cohorte sueca estudiada por Alm et al., el 20,2% de los lactantes había presentado al menos un episodio de bronquitis sibilante en los primeros

12 meses, mientras que el 5,3% había presentado 3 o más episodios, cifra que se asemeja bastante a la observada en nuestra población a los 6 meses³².

La incidencia de bronquiolitis en el primer año de vida en la cohorte de Tucson fue del 19,6%¹⁵, mientras que en el ya citado estudio de Verhulst et al. el 23,5% de los niños había presentado algún episodio de bronquitis sibilante en el mismo periodo⁹⁶.

En una de las principales cohortes europeas, la del estudio MAS¹⁷, la incidencia de bronquitis sibilantes en el primer año fue del 18%, y la de bronquitis sibilantes recurrentes del 5,3%, igualando esta última a la cohorte sueca.

Respecto a los trabajos realizados en nuestro medio, disponemos de los datos del estudio AMICS¹⁰, en el que la incidencia acumulada de bronquitis sibilantes en el primer año de vida fue del 28% en Barcelona (cohorte de 487 niños), y del 24% en Menorca (cohorte de 482 niños).

Nuestras cifras superan incluso a las observadas en algunos trabajos en los que el punto de corte se estableció después del primer año de vida. Tal es el caso del estudio de Rebordosa et al., en el que la incidencia de bronquitis sibilantes fue del 26,8% a los 18 meses de edad⁸⁵. En cambio, el 11% de los niños de la cohorte presentó bronquitis sibilantes recurrentes, lo que viene a igualar las cifras obtenidas en nuestro trabajo. Por último, en el estudio de Taveras et al., la incidencia acumulada de bronquitis sibilantes fue del 34% a los 2 años⁹⁷, mientras que en el de Wickman et al., fue del 25,7% a la misma edad⁹⁸.

En cuanto a estudios transversales, destacaremos los resultados del estudio EISL⁴¹. Según éste, la prevalencia de bronquitis sibilantes en el lactante oscila entre el 28,7% en Valencia y el 39,1% en Cartagena. Si se trata de bronquitis sibilantes recurrentes, las cifras más bajas también se registran en Valencia (12,1%), y las más altas en Bilbao (18,6%). Estas cifras son notablemente más elevadas en otras ciudades latinoamericanas incluidas en el estudio EISL. Es llamativo el caso de Porto Alegre (Brasil), donde la prevalencia de bronquitis sibilantes alcanzó el 63,6% y la de bronquitis sibilantes recurrentes el 36,3% (Figura 20). En el otro extremo, la prevalencia de bronquitis sibilantes en Mérida (México) fue tan solo del 12,5% y la de bronquitis sibilantes recurrentes del 2,3%.

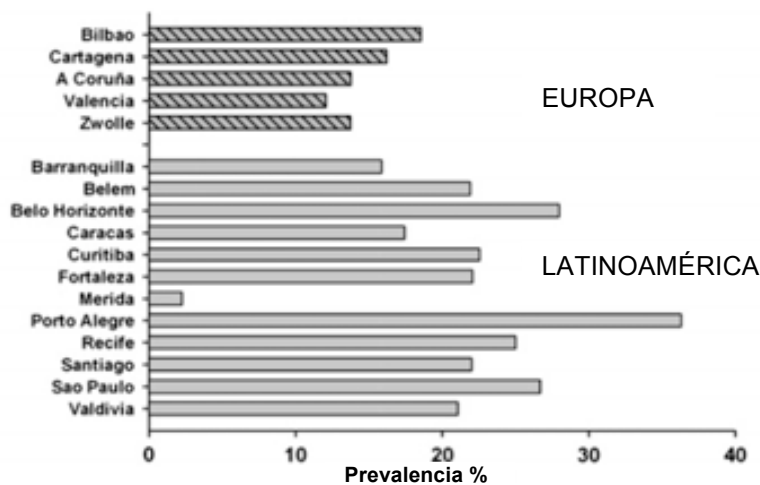


Figura 20. Prevalencia de bronquitis sibilantes recurrentes (≥ 3 episodios reflejados por los padres), durante el primer año de vida ($n=30.093$) en los centros de Europa y Latinoamérica (adaptado de Mallol et al.⁴¹).

Recientemente ha sido publicado otro trabajo realizado en lactantes de la provincia de Salamanca, en el que han colaborado investigadores del estudio EISL, siguiendo la misma metodología. La prevalencia de bronquitis sibilantes y bronquitis sibilantes recurrentes fue, respectivamente, del 32,3 y del 11,9%, ambas muy similares a las obtenidas en nuestro estudio⁹⁹.

Debemos tener en cuenta que la proporción de niños de nuestra cohorte nacidos en el tercer trimestre del año supera ligeramente a la de los demás trimestres (Figura 6). Puesto que se ha demostrado que nacer en dicho intervalo de tiempo aumenta de forma significativa el riesgo de bronquitis sibilantes⁶⁸⁻⁷⁰, pudiera deducirse que el valor de la incidencia acumulada ha sido sobreestimado. No obstante, esta misma circunstancia puede observarse en el estudio ALSPAC⁵⁴ y en el de Martindale et al.⁹⁵, en los que el periodo de incorporación de pacientes fue de 20 y 18 meses respectivamente, con una mayor proporción de nacimientos en el tercer y cuarto trimestre. Por ello pensamos que la diferencia en la incidencia de bronquitis sibilantes entre estos estudios y el nuestro es poco probable que se deba a una sobreestimación. No disponemos de información sobre la distribución por trimestre de nacimiento del resto de los estudios mencionados, aunque no consideramos que la posible

sobreestimación influya notablemente en las diferencias de incidencia observadas.

5.2. NECESIDAD DE ASISTENCIA SANITARIA EN RELACIÓN CON LAS BRONQUITIS SIBILANTES.

5.2.1. Empleo de corticoides orales.

El 13,4% de los pacientes de nuestra cohorte ha empleado corticoides orales en las agudizaciones al menos en una ocasión en su primer año de vida. Ninguno de los estudios longitudinales consultados ha analizado con qué frecuencia son empleados estos fármacos en dicho periodo de edad. En el estudio de Alm et al., el 4,1% de los niños había sido tratado con corticoides en sus primeros 12 meses de vida, aunque por vía inhalatoria y con fines preventivos³².

En nuestro estudio hubo una diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes respecto al consumo de corticoides orales, que fue más frecuente en los niños más pequeños. También se apreció un mayor empleo de los mismos en los pacientes que precisaron atención en urgencias y en aquellos con bronquitis sibilantes recurrentes, tanto a los 6 como a los 12 meses. Todas estas circunstancias reflejan que, en la práctica clínica, el tratamiento corticoideo oral tiende a reservarse para los casos en los que existe una mayor repercusión.

5.2.2 Empleo de corticoides inhalados y/o antileucotrienos en los niños con bronquitis sibilantes recurrentes.

El 44,6% de los niños con bronquitis sibilantes recurrentes ha empleado corticoides inhalados y/o antileucotrienos por un periodo de 3 ó más meses en el primer año de vida. El tratamiento con corticoides inhalados ha sido algo superior al de los antileucotrienos (37% frente al 23%).

En comparación con los resultados del estudio EISL, nuestros pacientes han recibido corticoides inhalados con mucha menor frecuencia que en ciudades como Cartagena (73,3%), La Coruña (66,1%), o Valencia (57%). Sólo en Bilbao, el consumo de corticoides inhalados ha sido inferior (31,7%). En cambio, el empleo de antileucotrienos en los pacientes de nuestra cohorte es

equiparable al de las anteriores ciudades, en las que el intervalo ha oscilado entre el 14,5% en Bilbao y el 31,4% en Cartagena⁴¹. Estas diferencias observadas en la prescripción de fármacos preventivos, ponen de manifiesto la falta de acuerdo entre los pediatras en el manejo de las bronquitis sibilantes recurrentes a estas edades.

El papel de los corticoides inhalados en estos pacientes es controvertido, puesto que han demostrado ser eficaces en el caso de las bronquitis sibilantes por múltiples desencadenantes pero no así en las bronquitis sibilantes episódicas³. No obstante, el estudio EISL (y en menor medida el nuestro) refleja que el tratamiento con estos fármacos es una práctica frecuente en nuestro medio, a pesar de que en estas edades predomina el fenotipo de bronquitis sibilantes episódicas.

Según el Consenso Español sobre el tratamiento del asma en pediatría¹⁰⁰, las pautas a seguir en el lactante y preescolar con bronquitis sibilantes recurrentes dependen, salvo en los estadios más graves, del índice predictivo de asma (IPA):

- IPA negativo:

En caso de bronquitis sibilantes recurrentes poco frecuentes y/o de baja intensidad, no se recomienda ningún tratamiento. Si la frecuencia y/o intensidad son mayores, se valorará la respuesta a los antileucotrienos (primera elección), o a los corticoides inhalados a dosis bajas (alternativa). Se consideran dosis bajas de corticoides hasta 200 mcg/día de budesonida o 100 mcg/día de fluticasona.

- IPA positivo

Los fármacos de elección son los corticoides inhalados a dosis bajas, y los antileucotrienos serían la alternativa, en caso de rechazo del tratamiento por parte de los padres, aparición de efectos secundarios, o nula adaptación a la terapia inhalada.

Los expertos de la ERS Task Force, afirman que los corticoides inhalados no deberían emplearse en menores de un año y, entre el primer y el segundo año, sólo en los casos de bronquitis sibilantes por múltiples desencadenantes, si los síntomas son graves y se comprueba una clara respuesta tras su administración. En los niños con bronquitis sibilantes episódicas sugieren

tratamiento con antileucotrienos, valorando administrar corticoides inhalados sólo si las recaídas son muy frecuentes, o si existe historia familiar de asma³.

5.2.3. Visitas a urgencias y hospitalizaciones.

El 11,6 % de los pacientes fue atendido en urgencias al menos en una ocasión en el primer año de vida, mientras que un 4% precisó hospitalización.

No existe información en otros estudios longitudinales sobre incidencia de visitas a urgencias y hospitalizaciones en los 12 primeros meses de vida para poder establecer comparaciones. En el estudio de Rebordosa et al., el porcentaje de hospitalizaciones en los primeros 18 meses de vida fue del 2.6%⁸⁵.

Respecto a estudios transversales, de nuevo disponemos de los datos del estudio EISL⁴¹. En cuanto a visitas a urgencias e ingresos hospitalarios en las provincias españolas, Valencia alcanza las cifras más altas, con una prevalencia del 21,4 y 5,4% respectivamente (la cifra de ingresos de Valencia coincide exactamente con la de nuestro estudio; en cambio, la incidencia de bronquitis sibilantes recurrentes y de visitas a urgencias es algo superior en el estudio transversal). El porcentaje de ingresos hospitalarios en el primer año de vida en alguna de las provincias estudiadas es inferior al encontrado en nuestros pacientes (como los casos de Cartagena o Bilbao, con el 3,8 y 2,8% de ingresos respectivamente). En cambio, la incidencia de visitas a urgencias y de hospitalizaciones es muy superior en los países latinoamericanos incluidos en el estudio EISL, y llegan incluso a duplicar las cifras encontradas en las ciudades españolas. Tal es el caso de Porto Alegre (Brasil) con un porcentaje de visitas a urgencias del 45%, o de Barranquilla (Colombia), con un porcentaje de ingresos hospitalarios del 18%.

En nuestro estudio hubo una incidencia de ingresos y de visitas a urgencias significativamente mayor en los lactantes menores de 3 meses, lo cual no es de extrañar puesto que es el grupo de edad en el que las bronquitis sibilantes se presentan con una mayor gravedad, y en el que los protocolos de actuación recomiendan extremar al máximo las precauciones.

5.3. FACTORES DE RIESGO DE BRONQUITIS SIBILANTES (AL MENOS UN EPISODIO) EN LOS PRIMEROS 6 Y 12 MESES DE VIDA.

Uno de los principales estudios sobre factores de riesgo relacionados con la aparición de bronquitis sibilantes fue el publicado por Bisgaard et al. en 1987, sobre una población de 5.953 niños¹⁰¹. En este trabajo se demostró que el nivel socioeconómico bajo, el tabaquismo materno, la asistencia a guardería, el sexo masculino, el nacimiento entre los meses de abril y septiembre (en Dinamarca) y la prematuridad, son factores de riesgo independientes para la aparición de bronquitis sibilantes en el primer año de vida.

Recientemente, los investigadores del estudio EISL han identificado como principales factores de riesgo de bronquitis sibilantes haber presentado un resfriado común en los primeros 3 meses de vida y haber asistido a guardería. Otros factores de riesgo fueron el sexo masculino, el tabaquismo durante el embarazo, la historia familiar de asma y/o rinitis y la dermatitis atópica. La lactancia materna durante un periodo igual o mayor a los 3 meses protegió de la aparición de bronquitis sibilantes⁶⁴.

En nuestro estudio, la mayor parte de los factores de riesgo relacionados con la aparición de bronquitis sibilantes coinciden con los señalados en estos y otros estudios previos^{11,14,32,54,63,69}. A continuación discutiremos los resultados obtenidos en nuestro análisis.

En primer lugar, hemos de hacer mención especial a alguno de los factores de riesgo no incluidos en el modelo multivariante final, tanto a los 6 como a los 12 meses, como son el tabaquismo materno en el embarazo y el peso al nacimiento.

5.3.1. Tabaquismo materno en el embarazo.

El tabaquismo materno durante el embarazo ha sido señalado por diversos autores como factor de riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros años de vida⁴²⁻⁴⁵. En nuestro estudio no se ha observado dicha asociación, al igual que sucedió en la cohorte sueca de Alm et al.³², y en la población de Zwolle (Holanda)¹⁰², incluida en el estudio EISL. Dado que la información sobre el tabaquismo recogida en nuestro trabajo procede exclusivamente de la encuesta verbal realizada poco después del parto, podría pensarse en la

existencia de un sesgo debido a un menor reconocimiento del hábito tabáquico por parte de la madre. Aún asumiendo que los cuestionarios sobre tabaquismo se ajustan bastante a la realidad¹⁰³, reconocemos como limitación de nuestro estudio el hecho de no haber empleado medidas objetivas como los niveles de cotinina en orina o en plasma en la madre y/o el niño.

Por el contrario, la variable “exposición al tabaco”, que tiene en cuenta tanto el tabaquismo prenatal como el postnatal en la madre y/o el padre, aumentó de forma significativa el riesgo de bronquitis sibilantes tanto a los 6 como a los 12 meses de edad en comparación con la nula exposición.

5.3.2. Peso al nacimiento.

La falta de asociación entre el peso al nacimiento y la aparición de bronquitis sibilantes en los primeros meses de vida ha sido descrita en otros estudios, aunque para el caso de las bronquitis sibilantes de inicio tardío (pasados los 6 meses) el riesgo es mayor en los niños con menor peso al nacer⁵⁴. Linnenberg et al. hallaron una mayor incidencia de bronquitis sibilantes en niños de bajo peso durante los primeros 18 meses de vida, independientemente de la edad de inicio⁶⁹. En cambio, Taveras et al. no apreciaron ninguna relación entre dicho antecedente y la presencia de bronquitis sibilantes a lo largo de los 2 primeros años de vida⁹⁷.

Al margen de estas discrepancias, hemos de señalar que sólo el 7% de los niños de nuestra muestra tuvo un peso al nacimiento menor de 2.500 g. Por este motivo es probable que pequeñas diferencias con el resto de los niños no alcancen significación estadística. Además, la mayoría de los trabajos que encuentran una asociación entre el peso al nacimiento y la aparición de bronquitis sibilantes se basan en muestras de niños con edad gestacional y peso muy inferiores a los de nuestro estudio⁵²⁻⁵⁸.

Algunos factores de riesgo como la edad materna, el antecedente de asma materno y el origen inmigrante, no significativos en el análisis bivalente, pasaron a serlo tras realizar el ajuste con el resto de los factores (aunque el origen inmigrante de los padres se comportó con factor protector sólo en los primeros 6 meses, perdiendo la significación estadística y descartándose del modelo multivariante a los 12 meses).

5.3.3. Edad de la madre.

En el caso de la edad de la madre, se comportaron como factores de confusión la existencia de hermanos mayores y el origen inmigrante de los padres. Efectivamente, las madres multíparas suelen ser más añosas que las primíparas, con lo que el posible factor protector de la edad queda contrarrestado por el riesgo que supone tener hermanos mayores. Además, el promedio de edad de las madres inmigrantes fue significativamente menor que en el resto. Dado que el riesgo de bronquitis sibilantes a los 6 meses ha sido inferior en los niños de origen inmigrante, el posible efecto negativo de la juventud materna queda de esta manera compensado. Al ajustar el modelo incluyendo estas variables, observamos que la edad materna se comporta como un factor protector independiente sobre la aparición de bronquitis sibilantes.

5.3.4. Antecedente de asma en la madre.

En cuanto al antecedente materno de asma, la existencia de hermanos mayores vuelve a actuar como principal factor de confusión. En este sentido, hemos comprobado en la muestra que las madres con antecedentes de asma presentan un único hijo en una proporción significativamente mayor que el resto de las madres. De esta manera, el efecto negativo del antecedente materno de asma queda enmascarado en el análisis bivariante por el efecto protector derivado de la ausencia de hermanos mayores.

Hay que señalar que al año de vida, el antecedente de asma en la madre se comportó como factor de riesgo de bronquitis sibilantes en el análisis multivariante, pero sólo en el caso de que el asma fuera asociado a atopia. No tenemos ninguna explicación que justifique este hecho.

5.3.5. Origen inmigrante.

Hay que destacar el efecto protector que supone ser hijo de inmigrante sobre la aparición de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses de vida, después de tener en cuenta distintos factores de confusión como la lactancia materna, la existencia de hermanos mayores, la edad de la madre y el nivel educacional. Migliore et al. observaron una menor incidencia de bronquitis en

los 2 primeros años de vida en los niños italianos hijos de padres inmigrantes que en el resto, sin encontrar una explicación clara que justificara este hallazgo¹⁰⁴. Cabría pensar en la posible influencia de determinados factores relacionados con el estilo de vida y/o factores genéticos que actuarían como protectores frente a las bronquitis sibilantes. En este sentido, debemos señalar que la mayor parte de los inmigrantes de nuestro estudio procede de Europa del Este, cuyos países presentan una menor prevalencia de asma según datos del estudio ISAAC⁷. No obstante, este efecto protector sólo se mantiene de forma transitoria en nuestro estudio (a los 12 meses sigue existiendo una cierta tendencia del origen inmigrante a actuar como factor protector, aunque de forma estadísticamente no significativa).

En cualquier caso, hubiera sido interesante disponer de estudios de función pulmonar al nacimiento y en los primeros meses de vida con el fin de investigar posibles diferencias entre niños de una u otra procedencia. Podemos considerar este hecho como otra limitación de nuestro trabajo.

5.3.6. Nivel educacional.

El nivel educacional ha pasado de ser significativo en el análisis bivariante a quedar descartado en el modelo final, tanto a los 6 como a los 12 meses. En este caso los principales factores de confusión han sido la exposición al tabaco, la menor edad gestacional y la existencia de hermanos mayores. Todos ellos son factores independientes de riesgo de bronquitis sibilantes y su participación es mayor conforme disminuye el nivel educacional (hemos observado que la edad gestacional ha sido significativamente menor en los niveles más bajos). Tras ajustar por estas variables, el efecto del nivel educacional sobre la aparición de bronquitis sibilantes desaparece y su inclusión en el modelo final no aumenta la capacidad predictiva de éste.

5.3.7. Antecedente de atopia en la madre.

El antecedente de atopia en la madre también deja de ser significativo en el modelo final, debido a la confusión generada por la variable “trimestre de nacimiento” (casualmente la proporción de niños nacidos en el tercer trimestre fue mucho mayor en los hijos de madres con antecedentes de atopia, lo que

hace que exista una asociación espuria entre este antecedente y la aparición de bronquitis sibilantes).

5.3.8. Antecedente de asma y atopia en padre y hermanos. Dermatitis atópica en el niño.

También quedan descartados del modelo el antecedente de asma y atopia en el padre, la atopia en los hermanos y la existencia de dermatitis atópica en el niño, lo cual estaría en concordancia con lo observado por autores como Linnenberg et al⁶⁹. En el estudio EISL tampoco se encontró una asociación entre el antecedente de rinitis y la aparición de bronquitis sibilantes. En cambio, la dermatitis atópica en el niño se comportó como factor de riesgo de éstas, tanto en las ciudades de Europa como en las de Latinoamérica (OR: 1,43; IC 95%: 1,34-1,53)⁶⁴. Por último, la atopia materna por sí sola no se comportó como factor de riesgo de bronquitis sibilantes en la cohorte de niños del estudio AMICS¹⁰.

Respecto al antecedente de asma en los hermanos, ya se ha señalado con anterioridad que al existir colinealidad con la variable “existencia de hermanos mayores”, se analizaron junto al resto de las variables en modelos separados. El modelo con mayor capacidad predictiva, y por tanto el que fue escogido, es el que incluye la variable “existencia de hermanos mayores”. No obstante, hay que recalcar que el antecedente de asma en los hermanos se comportó igualmente como factor de riesgo independiente de bronquitis sibilantes, con una HR al año de edad de 1,7 (IC 95%: 1,1-2,4), tomando como referencia el grupo de hermanos mayores sin asma.

5.3.9. Asistencia a guardería.

En ambos análisis se ha observado que la asistencia a guardería se comporta como factor de riesgo de bronquitis sibilantes en el primer año de vida, aunque sólo se alcanzó significación estadística en el análisis multivariante. Se ha examinado cada una de las variables incluidas en el modelo final, con objeto de identificar posibles factores de confusión que hayan condicionado la falta de significación en el análisis bivariante. Sin embargo, los

resultados no se han podido atribuir al efecto de ningún factor de confusión en concreto.

5.3.10. Sensibilización a alergen

No tenemos constancia de estudios previos en los que se haya analizado la sensibilización a alergen mediante Immunocap® Rapid en una muestra tan amplia de lactantes. En el nuestro, el estudio alergológico fue realizado en 315 pacientes (51,4% del total de la cohorte). Sólo hemos detectado un 5,1% de niños con sensibilización a alergen, y no se ha encontrado una asociación significativa entre ésta y la aparición de bronquitis sibilantes. En cambio, la sensibilización a alergen se comportó como factor de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes. No obstante, la inclusión de esta variable en el análisis multivariante condiciona una importante disminución de la potencia del estudio e influye en el comportamiento del resto de los factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes, por lo que no ha sido tenida en cuenta en el modelo final. Además, consideramos que el impacto de este factor de riesgo sobre el conjunto de la cohorte carece de trascendencia al existir un porcentaje de exposición muy bajo (tan solo 16 niños sensibilizados). Por otro lado, la escasa implicación de los alergen cuestiona la indicación de este tipo de estudios en el primer año de vida, que debería limitarse a aquellos casos de bronquitis sibilantes recurrentes y graves, especialmente si existe dermatitis atópica asociada y/o antecedentes familiares de asma^{105,106}. Independientemente de su papel como posible factor de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes, en nuestra cohorte pretendemos conocer la historia natural de la sensibilización a alergen a lo largo de la edad pediátrica, y por este motivo las determinaciones se han iniciado a una edad tan temprana.

5.3.11. Mascotas.

Coincidimos con la gran mayoría de estudios prospectivos, en los que no se encontró una asociación entre la existencia de mascotas en domicilio desde el nacimiento y la aparición de bronquitis sibilantes en el primer año de vida^{69,79,80}. Tampoco en estudios transversales como el EISL se ha demostrado tal asociación, ni en las ciudades europeas ni en las de Latinoamérica⁶⁴. Será

interesante analizar la relación entre la convivencia con mascotas en el domicilio y el desarrollo de asma en años posteriores.

En definitiva, y coincidiendo con la mayor parte de los estudios, en los primeros 6 meses de vida actúan como **factores de riesgo** independientes para el desarrollo de bronquitis sibilantes el sexo masculino, la existencia de hermanos mayores, el trimestre de nacimiento, la exposición al tabaco, el antecedente de asma en la madre, la menor edad gestacional y la menor edad materna. En los primeros 12 meses se comportan como factores de riesgo de bronquitis sibilantes los mismos que a los 6 meses, a excepción de la edad gestacional y con el matiz de que el asma materno lo hace sólo en el caso de asociarse a atopia. Además, hay que añadir como factor de riesgo a los 12 meses la asistencia a guardería. A los 6 meses actúan como **factores protectores** de bronquitis sibilantes la lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses y el origen inmigrante de los padres. El efecto protector de la lactancia materna se mantiene hasta los 12 meses de edad, no así el del origen inmigrante de los padres.

5.3.12. Fracción atribuible en la población.

Desde el punto de vista de la evaluación y planificación de medidas preventivas, los factores a considerar dentro de los incluidos en el modelo final, son la asistencia a guardería, la exposición al tabaco y la alimentación con lactancia materna durante un periodo mínimo de 3 meses. Por este motivo el cálculo de la AFp se ha limitado a estos factores.

La AFp muestra la proporción en que la tasa de incidencia de la enfermedad podría ser reducida si los factores de riesgo causales desapareciesen de la población total. En nuestro estudio, y para el caso de las bronquitis sibilantes (al menos un episodio), la exposición a tabaco es el factor de riesgo con mayor riesgo atribuible poblacional. El hecho de que hasta un 25,3% de los casos de bronquitis sibilantes de la población de lactantes pudiera evitarse si la exposición a tabaco fuera nula, es de fundamental trascendencia para la salud pública. Para el caso de la lactancia materna, el valor de la AFp del 18,3% también indica que, conseguir el mayor número posible de niños alimentados con leche materna durante periodos superiores a 3 meses, debiera considerarse un objetivo prioritario.

Apenas existen estudios que hayan aplicado este tipo de medidas a la hora de analizar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de bronquitis sibilantes en el lactante (se verá más adelante que el estudio EISL obtuvo el valor de la AFp de distintos factores de riesgo de bronquitis sibilantes, pero sólo para el caso de bronquitis sibilantes recurrentes⁶⁴). El antecedente de tabaquismo en los padres se comportó como factor de riesgo de bronquitis sibilantes en la cohorte estudiada por Rylander et al., con una AFp del 27%, aunque el análisis incluyó a niños hasta los 4 años de edad¹⁰⁷. En el estudio de Strippoli et al., la AFp en caso de no recibir lactancia materna fue del 22% al año de edad, y del 12% cuando la cohorte alcanzó el intervalo de edad de 3-5 años¹⁰⁸. Para ambos factores de riesgo, los resultados de la AFp son semejantes a los encontrados en nuestro trabajo.

La asistencia a guardería sólo es responsable del 4,6% de los casos de bronquitis sibilantes episódicas en la población estudiada. Esto indica que la puesta en marcha de medidas preventivas, como el retraso en la edad de inicio de la escolarización, tendría poco impacto sobre la incidencia de bronquitis sibilantes (episodios aislados). No tenemos constancia de otros estudios que hayan analizado la implicación de este factor de riesgo empleando como medida la AFp.

5.4. FACTORES DE RIESGO DE BRONQUITIS SIBILANTES RECURRENTES EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA.

Hemos considerado de especial interés averiguar qué factores pueden determinar la aparición de episodios recurrentes de bronquitis sibilantes en el lactante, por tratarse del grupo que va a condicionar una mayor carga asistencial (visitas a urgencias y al pediatra de cabecera, ingresos hospitalarios, consumo de fármacos y seguimiento en atención especializada). A su vez, estos son los factores sobre los que debería aplicarse con mayor firmeza las medidas de prevención sanitaria.

5.4.1. Datos procedentes de otros estudios.

La mayor parte de los estudios prospectivos se centran en el análisis de los factores de riesgo relacionados con la aparición de al menos un episodio de bronquitis sibilantes (“*ever wheeze*”), sin hacer distinción entre los niños que

presentan bronquitis sibilantes esporádicas y bronquitis sibilantes recurrentes. No obstante, algunos trabajos han analizado de forma específica los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de bronquitis sibilantes recurrentes, con resultados en ocasiones discordantes.

Mallol et al. estudiaron a una cohorte de 188 niños desde el nacimiento en Santiago de Chile. La incidencia de bronquitis sibilantes recurrentes en el primer año de vida fue del 43,1%. Los factores de riesgo implicados fueron haber presentado una infección respiratoria de vías bajas o un episodio de bronquitis sibilantes o de neumonía en el primer trimestre de vida, una historia familiar de asma o alergia, el empleo de estufas de queroseno y el sexo masculino¹⁰⁹.

En el estudio de Halperin et al., en una cohorte de 276 niños en Copenhague, sólo se identificaron como factores de riesgo el sexo masculino y el tabaquismo pasivo, especialmente cuando existía este hábito en la madre. Aunque la lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses tuvo una tendencia a comportarse como factor protector, el efecto no fue significativo¹¹⁰.

Tampoco Gold et al. encontraron una asociación entre la lactancia materna y la aparición de bronquitis sibilantes recurrentes, en una cohorte de 499 niños en Boston. En este estudio, los factores de riesgo fueron el tabaquismo materno durante el embarazo, el bajo peso al nacer y la carga de alérgeno derivado de la cucaracha en el domicilio, todos ellos confirmados tras realizar un ajuste estadístico según el nivel socioeconómico⁸⁰.

Por último, Sherrif et al., en el ya mencionado estudio ALSPAC, llevado a cabo en Reino Unido con una cohorte de más de 8.000 niños, investigaron los factores de riesgo relacionados con la persistencia de recurrencias entre los 6 meses y los 3 años de edad. La prematuridad, la menor edad materna, el bajo nivel socioeconómico y, en especial, la alergia y la historia materna de asma (pero no paterna), fueron los factores de riesgo identificados⁵⁴.

En lo que respecta a estudios transversales, el EISL es sin duda alguna el estudio epidemiológico más potente realizado hasta la fecha sobre bronquitis sibilantes en el primer año de vida^{41,64}. En la figura 21 quedan reflejados los factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes identificados en este estudio. De todos ellos, destacan el antecedente de resfriados en los primeros

3 meses de vida y la asistencia a guardería, y como factor protector, haber recibido lactancia materna exclusiva durante un periodo igual o superior a 3 meses. Puede apreciarse algunas diferencias en el comportamiento de los distintos factores de riesgo entre las poblaciones de Latinoamérica y de Europa.

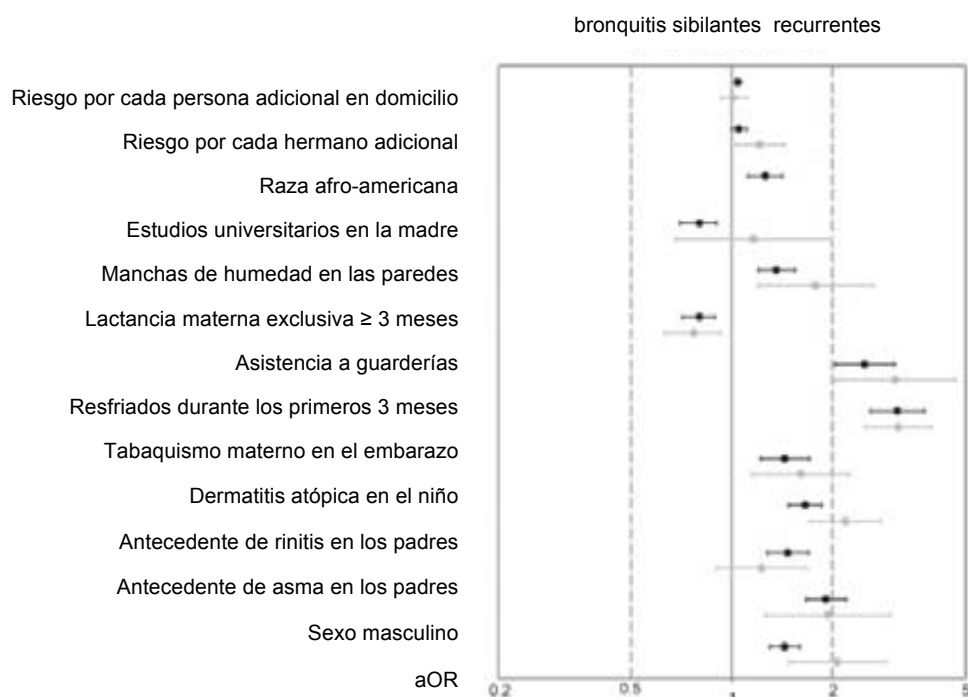


Figura 21. Factores de riesgo y protectores de bronquitis sibilantes recurrentes durante el primer año de vida, expresado como odds ratio ajustadas para los demás factores que aparecen en la figura (aOR), con sus IC del 95% (Latinoamérica líneas oscuras, Europa líneas claras). Adaptado de García-Marcos et al.⁶⁴.

5.4.2. Comentarios a los resultados obtenidos en nuestro estudio.

La lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses, la edad gestacional y la mayor edad de la madre actúan en nuestra población como factores de protección frente a la aparición de bronquitis sibilantes recurrentes. El sexo masculino, la existencia de hermanos mayores, la asistencia a guardería y el antecedente materno de asma, especialmente en caso de asociar atopia, se comportan como factores de riesgo.

El trimestre de nacimiento y la exposición al tabaco mantienen una tendencia a actuar como factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes, aunque la asociación no es estadísticamente significativa. En el caso del trimestre de nacimiento, la explicación puede radicar en el hecho de que, si bien es un factor de riesgo de episodios aislados de bronquitis sibilantes a los 6 y 12 meses de vida, ello no conlleva necesariamente la aparición de recurrencias, en la que estarían implicados de forma más directa los otros factores descritos con anterioridad. Con respecto a la exposición al tabaco, lo esperable hubiera sido que se comportara como un claro factor de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes, al igual que lo ha sido de bronquitis sibilantes episódicas. De hecho, aunque el efecto del tabaquismo materno durante el embarazo ejerce un efecto transitorio sobre la aparición de bronquitis sibilantes^{46,47}, la exposición postnatal aumenta el riesgo de recurrencias de forma mantenida, especialmente en los primeros 6 años de vida⁴⁸. Es muy probable que un periodo más prolongado de exposición al tabaco en los niños de nuestra cohorte se acompañe de un mayor porcentaje de bronquitis sibilantes recurrentes, y que en una etapa posterior este factor de riesgo alcance la significación estadística. Quizás los niños con una exposición más intensa al tabaco presenten antes las recurrencias, aunque el escaso reconocimiento del hábito tabáquico dentro del domicilio por parte de los padres hace difícil una cuantificación fiable. Una vez más, el empleo de medidas objetivas como los niveles de cotinina hubiera contribuido a aclarar esta cuestión.

Al igual que en el estudio de Sherrif et al., la menor edad gestacional no ha influido en la aparición de episodios aislados de bronquitis sibilantes, pero sí en la aparición de episodios recurrentes o persistentes⁵⁴. Debemos tener en cuenta, no obstante, que el grado de prematuridad de los niños de nuestro estudio es bajo (≥ 34 semanas de gestación), y por ello el efecto protector de la edad gestacional no es excesivamente relevante. Tampoco la edad materna ejerce un efecto protector importante pese a resultar significativo.

El resto de los factores de riesgo (sexo varón, hermanos mayores, asistencia a guardería, asma asociado o no a atopia) y protectores (lactancia materna), tienen un efecto sobre la aparición de bronquitis sibilantes

recurrentes notablemente mayor que sobre la aparición de bronquitis sibilantes episódicas.

5.4.3. Fracción atribuible en la población y bronquitis sibilantes recurrentes.

La AFp para el caso de la asistencia a guardería, fue del 11,1% (IC 95%: 9,8-12,5). Es decir, la asistencia a guardería, como factor independiente, es responsable del 11,1% de los casos de bronquitis sibilantes recurrentes en la población durante el primer año de vida. En el estudio EISL (único estudio con el que podemos realizar comparaciones), la AFp de la asistencia a guardería en las ciudades europeas fue del 20,3% (16,1-24,2) y en Latinoamérica del 7,4% (6,4-8,3). Los autores atribuyen estas diferencias al hecho de que la asistencia a guardería es mucho más habitual en las ciudades europeas, y por tanto el impacto de este factor de riesgo es mayor que en las de Latinoamérica⁶⁴. Conocer que la asistencia a guardería en el primer año de vida incrementa el riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes, tiene interés para los pediatras de atención primaria y para los especialistas que controlan a estos niños, pues su enfermedad puede verse agravada por dicho riesgo. A pesar de ello, las circunstancias sociales actuales dificultan cualquier propuesta que trate de disminuir la asistencia a guardería en los lactantes. Podría, eso sí, proponerse alternativas para reducir el nivel de exposición, como una disminución en las horas de asistencia o en el número de niños por centro, extremar las medidas de higiene y educar a los cuidadores sobre los principios de la transmisión de enfermedades. En cualquier caso, el riesgo de la asistencia a guardería puede verse compensado en muchas ocasiones por los beneficios de socialización y estimulación aportados por estos centros⁶⁷.

Por otro lado, la AFp respecto a la lactancia materna fue del 38,5% (27,1-54,7), lo que supone que esta forma de alimentación durante un periodo de 3 o más meses podría evitar un 38,5% de los casos de bronquitis sibilantes recurrentes en el primer año de vida. En el estudio EISL, la AFp de la lactancia materna fue del 8,3% en las ciudades europeas y del 2,2% en Latinoamérica (los autores no aportan los IC 95% de la AFp para esta variable). Llama la atención la diferencia entre estas cifras y las encontradas en nuestro estudio, condicionadas a su vez por las diferencias en el efecto protector de la lactancia

materna entre nuestra cohorte (HR=0,4) y el EISL (OR=0,8 como promedio de todas las poblaciones⁶⁴). En cualquier caso, la implementación de programas para promocionar la lactancia materna debería ser un objetivo prioritario por parte de las autoridades sanitarias. Estudios previos han demostrado que mediante estos programas puede conseguirse un descenso en la incidencia de dermatitis atópica y gastroenteritis en el primer año de vida¹¹¹. En base a los resultados de nuestro trabajo, hay motivos de sobra para pensar que podría obtenerse un beneficio similar sobre la incidencia de las bronquitis sibilantes, ya sean episodios aislados o recurrentes.

Por último, dado que la exposición al tabaco no ha aumentado de forma significativa el riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes, su AFp no ha sido calculada en esta ocasión. No obstante, esta circunstancia no cambia nuestras consideraciones anteriores respecto a la trascendencia para la salud pública que supondría una exposición nula al humo del tabaco. De hecho, es cuestión de tiempo que sus efectos nocivos se manifiesten en forma de nuevos episodios de bronquitis sibilantes en un determinado porcentaje de niños.

6. CONCLUSIONES

1. La incidencia acumulada de bronquitis sibilantes en el primer año de vida en nuestra población es del 37,1%, cifra que supera la descrita en otros estudios longitudinales.
2. La mayor parte de los factores de riesgo de bronquitis sibilantes coinciden con los señalados por otros autores. Destacan como más importantes la existencia de hermanos mayores y el nacimiento en el tercer trimestre del año.
3. La incidencia de bronquitis recurrentes es del 10,6%, lo que indica que es discretamente inferior a la reflejada en el estudio internacional de las sibilancias del lactante para otras poblaciones españolas.
4. Destacan como principales factores de riesgo de bronquitis sibilantes recurrentes en el primer año de vida la existencia de hermanos mayores y el antecedente materno de asma.
5. La lactancia materna durante al menos 3 meses es un factor protector de bronquitis sibilantes recurrentes.
6. La combinación de algunas medidas, como la promoción de la lactancia materna, la evitación del tabaquismo pasivo y la intensificación de las normas de higiene en las guarderías, podría disminuir de un modo considerable la incidencia de las bronquitis sibilantes en nuestra población.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. Bethesda 2005. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>.
2. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
3. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096-1110.
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-478.
5. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma: United States, 1980-1999. *MMWR CDC Surveill Summ* 2002; 51:1-13.
6. Custovic A, Simpson BM, Murray CS, Lowe L, Woodcock A; NAC Manchester Asthma and Allergy study Group. The National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15: 32-37.
7. Anonymous. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12 : 315-335.
8. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59:1301-7.
9. Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence?. *Lancet* 2001; 357: 1821-1825.
10. Polk S, Sunyer J, Muñoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C, et al. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 273-278.
11. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1617-1622.
12. Dik N, Tate RB, Manfreda J, Anthonisen NR. Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life. *Chest* 2004; 126:1147-1153.
13. Wickman M, Kull I, Pershagen G, Nordvall SL. The BAMSE project: presentation of a prospective longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15: 11-13.
14. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008 ;32:585-592.

15. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study II: lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232-1246.
16. Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999; 402:B12-B17.
17. Lau S, Nickel R, Niggeman B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Resp Rev* 2002; 3: 265-272.
18. Peat JK, Tovey E, Toelle B, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, et al. House dust mite allergens: a major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 141-146.
19. Holt PG. Environmental factors and primary T-cell sensitization to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollution. *Ped Allergy Immunol* 1995; 6: 1-10.
20. Wang SZ, Forsyth KD. Asthma and respiratory syncytial virus infection in infancy: is there a link?. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 927-935.
21. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 43-50.
22. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 Suppl 1: S2-10.
23. 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* 1996; 7:109-116.
24. Warner JA, Jones CA, Jones AC, Warner JO. Prenatal origins of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S493-496.
25. Wright AL, Taussig LM. Lessons from long term cohort studies. Childhood asthma. *Eur Respir J Suppl* 1998; 27: 17s-22s.
26. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1258-1268.
27. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-197.
28. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-593.
29. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy. Eur J Allergy Clin Immunol* 1998; 53: 922-932.
30. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ and the group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.

31. Keil T, Kulig M, Simpson A, CUSTovic A, Wickman M, Kull I, et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs- a GA²LEN initiative. *Allergy* 2006; 61: 221-228.
32. Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics* 2008 ; 121: 697-702.
33. Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, Just J, Momas I. The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates?. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 203-210.
34. Baker D, Henderson J. Differences between infants and adults in the social aetiology of wheeze. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 636-642.
35. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-1406.
36. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-1287.
37. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
38. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:1985-1997.
39. Caudri D, Wijga A, A Schipper CM, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:903-910.
40. Mallol J, García-Marcos L, Aguirre V, Martínez-Torres A, Pérez-Fernández V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int arch Allergy Immunol* 2007; 144: 44-50.
41. Mallol J , García-Marcos L, Solé D , Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010; 65:1004-1009.
42. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, et al. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:811-817.

43. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129-1135.
44. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 977-983.
45. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Kloza EM, Wald NJ. Cigarette consumption and serum cotinine in relation to birthweight. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 678-681.
46. Murray CS, Woodcock A, Smillie FI, Cain G, Kissen P, Custovic A; NACMAAS Study Group. Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 492-498.
47. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 1030-1037.
48. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-212.
49. Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 839-844.
50. Stocks J, Henschen M, Hoo AF, Costeloe K, Dezateux C. Influence of ethnicity and gender on airway function in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1855-1862.
51. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003; 8:1-8.
52. Greenough A, Maconochie I, Yuksel B. Recurrent respiratory symptoms in the first year of life following preterm delivery. *J Perinat Med* 1990; 18: 489-494.
53. Kumar R, Yu Y, Story RE, Pongracic JA, Gupta R, Pearson C, et al. Prematurity, chorioamnionitis, and the development of recurrent wheezing: a prospective birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 878-884.
54. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1473-1484.
55. Stocks J, Godfrey S. The role of artificial ventilation, oxygen, and CPAP in the pathogenesis of lung damage in neonates: assessment by serial measurements of lung function. *Pediatrics* 1976; 57: 352-62.
56. Yuksel B, Greenough A, Green S. Lung function abnormalities at 6 months of age after neonatal intensive care. *Arch Dis Child* 1991; 66: 472-476.

57. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1872-1878.
58. Bowman E, Yu VY. Continuing morbidity in extremely low birthweight infants. *Early Hum Dev* 1988; 18: 165-174.
59. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 555-562.
60. Oddy WH, Halonen M, Martinez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, et al. TGF-beta in human milk is associated with wheeze in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 723-728.
61. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. Group Health Medical Associates. *BMJ* 1989; 299: 946-949.
62. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD. Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ* 1990; 300: 11-16.
63. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JC, et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993; 68: 724-728.
64. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL ; EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 878-888.
65. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139: 261-266.
66. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-543.
67. Ochoa C, Barajas MV, Muñoz B. Relationship between child day-care attendance and acute infectious disease. A systematic review. *Rev Esp Salud Publica* 2007; 81: 113-129.
68. Henderson AJ, Sherriff A, Northstone K, Kukla L, Hrubá D. Pre- and postnatal parental smoking and wheeze in infancy: cross cultural differences. Avon Study of Parents and Children (ALSPAC) Study Team, European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ELSPAC) Co-ordinating Centre. *Eur Respir J* 2001; 18: 323-329.
69. Linneberg A, Simonsen JB, Petersen J, Stensballe LG, Benn CS. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 184-189.
70. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy

- in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1123-1129.
71. Margolis PA, Greenberg RA, Keyes LL, LaVange LM, Chapman RS, Denny FW, et al. Lower respiratory illness in infants and low socioeconomic status. *Am J Public Health* 1992; 82: 1119-1126.
 72. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Racial, social, and environmental risks for childhood asthma. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1189-1194.
 73. Klinnert MD, Price MR, Liu AH, Robinson JL. Morbidity patterns among low-income wheezing infants. *Pediatrics* 2003; 112: 49-57.
 74. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol Suppl* 2003 Dec; 112: S118-127.
 75. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:925-931.
 76. Bosken CH, Hunt WC, Lambert WE, Samet JM. A parental history of asthma is a risk factor for wheezing and nonwheezing respiratory illnesses in infants younger than 18 months of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1810-1815.
 77. Apter AJ. Early exposure to allergen: is this the cat's meow, or are we barking up the wrong tree? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:938-46.
 78. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002; 360:781-782.
 79. Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 2003; 158:195-202.
 80. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 227-236.
 81. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Group Health Medical Associates. Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 312-316.
 82. Young S, Arnott J, O'Keeffe PT, Le Souef PN, Landau LI. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J* 2000; 15: 151-157.
 83. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PG, et al. ALSPAC Study Team. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57: 958-963.
 84. Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, Chavez N, Wagner-Cassanova C, Vergara C, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and

- respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 271-278.
85. Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 583-590.
 86. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, Fitzgerald JM, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2006; 129: 610-618.
 87. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009; 123: 1003-1010.
 88. Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BE, Penders J, Huber M, van Ree R, et al. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2007; 119:225-231.
 89. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al.; MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322:390-395.
 90. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:72-75.
 91. Celedón JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, Weiss ST, Finkelstein JA. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34:1011-1016.
 92. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127:1125-1138.
 93. Diaz C, Torregrosa MJ, Carvajal I, Cano A, Fos E, García A, et al. Accuracy of ImmunoCAP(R) Rapid in the diagnosis of allergic sensitization in children between 1 and 14 years with recurrent wheezing: The IReNE study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 601-609.
 94. Delgado M, Llorca J, Doménech JM. Investigación científica: Fundamentos metodológicos y estadísticos. 4ª ed. Barcelona: Signo; 2010. Págs. 174-177.
 95. Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 121-8.
 96. Verhulst SL, Vael C, Beunckens C, Nelen V, Goossens H, Desager K. A longitudinal analysis on the association between antibiotic use,

- intestinal microflora, and wheezing during the first year of life. *J Asthma* 2008; 45: 828-832.
97. Taveras EM, Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gold DR, Weiss ST, et al. Association of birth weight with asthma-related outcomes at age 2 years. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 643-648.
 98. Wickman M, Melen E, Berglund N, Lennart Nordvall S, Almqvist C, Kull I, et al. Strategies for preventing wheezing and asthma in small children. *Allergy* 2003; 58: 742-747.
 99. Pellegrini J, Miguel G, De Dios B, Vicente E, Lorente F, García-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011. doi:10.1016/j.aller.2011.03.014.
 100. Castillo JA, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr* 2007; 67: 253-273.
 101. Bisgaard H, Dalgaard P, Nyboe J. Risk factors for wheezing during infancy. A study of 5.953 infants. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 719-726.
 102. Visser C, García-Marcos L, Eggink J, Brand P. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:149-156.
 103. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, Diehr P, Koepsell T, Kinne S. The validity of self-reported smoking: a review and meta-analysis. *Am J Pub Health* 1994; 84:1086-1093.
 104. Migliore E, Pearce N, Bugiani M, Galleti G, Biggeri A, Bisanti L, et al. Prevalence of respiratory symptoms in migrant children to Italy: the results of SIDRIA-2 study. *Allergy* 2007; 62: 293-300.
 105. Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how?. *Allergy* 2003; 58: 559-569.
 106. Zeiger R. Atopy in infancy and early childhood: natural history and role of skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 633-9.
 107. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Nordvall L. Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 517-526.
 108. Strippoli MP, Spycher B, Silverman M, Kuehni C. Breastfeeding and the risk of childhood asthma: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2008; 32 Suppl. 52: 772s.
 109. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33:257-263.

110. Halken S, Høst A, Husby S, Hansen LG, Osterballe O, Nyboe J. Recurrent wheezing in relation to environmental risk factors in infancy. A prospective study of 276 infants. *Allergy* 1991 ; 46:507-514.
111. Kramer M S, Chalmers B, Hodnett E D, Devkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT). A randomized trial in the republic of Belarus. *JAMA* 2001; 285: 413- 420.

ANEXO 1: INFORMACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN A LOS PARTICIPANTES

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



“Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el asma en una Población Infantil de La Ribera”

Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la que origina más ingresos hospitalarios y más faltas escolares. En nuestro país se estima que afecta a 1 de cada 10 niños de entre 6 y 14 años. No poseemos ningún dato sobre la frecuencia del asma en niños más pequeños (primeros 3 años de vida), aunque según estudios de otros países podría llegar a afectar a 4 de cada 10 niños. Como el síntoma más típico del asma son las sibilancias (lo que conocemos como “pitos” en el pecho), a estas edades suelen emplearse ambas denominaciones para referirse a la misma enfermedad.

¿Cuáles son los objetivos de este estudio?

El principal objetivo es conocer la frecuencia del asma en los niños pequeños de nuestra comarca y sus repercusiones (visitas al pediatra, urgencias y hospitalizaciones que origina). Otros objetivos son averiguar qué factores externos pueden influir en su aparición y observar cómo evoluciona la enfermedad con el paso de los años.

¿A quién va dirigido el estudio?

A todos los niños de Alzira nacidos en el periodo comprendido entre marzo-2007 y marzo-2008 y que no asocien enfermedades graves ni hayan sido grandes prematuros. Se ha escogido Alzira por ser una población grande y muy representativa de La Ribera.

¿En qué consistirá participar en el estudio?

La participación en el estudio sólo supondrá la recogida de algunos datos relacionados con su hijo/a, su familia y sus costumbres. Para ello se hará uso de la información reflejada en los archivos informáticos de nuestro departamento de salud, relativa a las visitas a urgencias y al pediatra por problemas relacionados con el asma que el niño/a haya podido presentar. Además, se les enviará por correo al domicilio un cuestionario sencillo para su cumplimentación y devolución posterior en sobre prefranqueado (a los 6 meses, 1 año y 3 años).

La participación en el estudio NO exige la realización de pruebas clínicas adicionales (análisis, radiografías). No obstante, se le ofrecerá la posibilidad de

realizar un análisis de sangre al niño/a cuando tenga 1 año para investigar una posible base alérgica y a los 3-4 años la posibilidad de realizarle las pruebas de alergia. Tanto en uno como en otro caso la información obtenida puede ser de gran interés para el estudio, aunque no es un requisito y sólo se realizarán las pruebas si Ud. lo desea.

En el estudio NO se investiga ningún tratamiento.

La participación en el estudio NO entraña riesgo alguno.

¿Cuáles son los beneficios de su participación?

Contribuir a un mayor conocimiento del impacto de las sibilancias y el asma en los niños pequeños de nuestro entorno y de los factores externos implicados en su aparición, dentro de un estudio que es pionero en nuestro país.

¿Se mantendrá la confidencialidad de su participación en este estudio?

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de sus datos y siempre respetando la ley de protección de datos vigente en España. Según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del promotor. Los resultados del estudio podrán ser publicados, pero no se hará referencia a su nombre ni tampoco se le identificará y los datos referenciados no permitirán remontar hasta Ud. Su nombre no podrá ser desvelado fuera del hospital/consultorio médico.

¿Quién ha revisado el estudio?

El estudio ha sido revisado por el Dr. Pérez Tarazona y la Dra. Alfonso, investigadores principales y responsables de la Sección de Neumología Pediátrica del Hospital de La Ribera y por el Dr. Bou, responsable del Servicio de Medicina Preventiva del mismo Centro. Igualmente ha sido revisado y aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital de La Ribera. El proyecto ha sido evaluado con informe satisfactorio por parte de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP), dependiente de la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación del Ministerio de Educación y Ciencia.

En caso de que surja cualquier duda, o desee formular cualquier pregunta durante el desarrollo del estudio, póngase en contacto con la persona indicada a continuación

Santiago Pérez Tarazona; Tél: 962458470; e-mail: sanperez@hospital-ribera.com
Julia Alfonso Diego; Tél: 962458179; e-mail: jalfonso@hospital-ribera.com

Muchas gracias por considerar su participación en nuestra investigación.

Yo,(nombre y apellidos)
en calidad de(relación con el paciente)
del/ la niño/a(nombre del paciente)

Autorizo a los investigadores del estudio a obtener y analizar la información relativa al estado de salud de mi hijo/a a partir de los archivos informáticos de nuestro departamento de salud y de los cuestionarios que me sean enviados, y firmo el presente documento después de haberlo leído y haber tenido la oportunidad de preguntar y comprender en qué consiste el estudio. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirar a mi hijo/a del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

Presto mi conformidad con que el niño/a participe en este estudio.

Firma del cuidador : _____

Fecha: _____

Firma del investigador _____

Fecha: _____

ANEXO 2: CUESTIONARIO BASAL EN LA MATERNIDAD

FECHA DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO: ____/____/____

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

**"Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias
y el asma en una Población Infantil de La Ribera"**

CUESTIONARIO MATERNIDAD.

FILIACIÓN

Nombre: _____ H^o: _____

Fecha de nacimiento: _____ Género: Hombre Mujer

Inmigrante: No (raza gitana: No Sí
Sí Procedencia: Asiática Árabe Latinoamérica
Europa del Este Otra

¿Se corresponden los datos (domicilio, teléfono) con los disponibles en SIAS?

Sí

No Adjuntar modificaciones _____

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DEL PACIENTE

Peso al nacer: Menos de 2500gr Parto gemelar: No
2500 - 3500gr Sí
Más de 3500gr

¿Lactancia materna prevista? (incluye lactancia mixta)

Sí

No

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS FAMILIARES

Edad de la madre: _____

¿Tiene el niño/a hermanos mayores por debajo de 11 años?

No

Sí ¿Cuántos hermanos? _____ ¿Cuántas hermanas? _____

PROYECTO *RESPIR*
Versión 1: 15 de Enero 2007

Código de protocolo: HR-SPI-12-2006
Número de paciente: _____

FECHA DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO: ____/____/____

Hábito tabáquico: Padre: No Sí
Madre: No Sí Durante el embarazo: No Sí
Otro familiar en la casa No Sí

Nivel educacional de los padres (señalar el más alto en caso de que sean diferentes):

Universitarios
Secundarios (FP/BUP o similar)
Primarios (EGB o similar)
Sin estudios
NS/NC

ANTECEDENTES

¿Existen en la madre antecedentes o padece en la actualidad alguna de las siguientes enfermedades?

Asma
Rinitis
Dermatitis atópica

¿Existen en el padre antecedentes o padece en la actualidad alguna de las siguientes enfermedades?

Asma
Rinitis
Dermatitis atópica

¿Existen en los hermanos antecedentes o padecen en la actualidad alguna de las siguientes enfermedades?. Indicar junto a la casilla el número de hermanos.

Asma* ____ *o sibilancias recurrentes
Rinitis ____
Dermatitis atópica ____

ANEXO 3: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS 6 MESES

FECHA DE CUMPLIMENTACIÓN:/...../.....

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

"Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias
y el asma en una Población Infantil de La Ribera"

FORMULARIO DATOS 6 MESES

INFORMACIÓN DE SIAS

Episodios hospitalarios

1 Episodios de urgencias hospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o bronquiolitis
Fechas:

Ninguno
Menos de 3
3 o más

2 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias
Fechas:.....

Ninguno
Menos de 3
3 o más

3 Episodios de hospitalización por broncospasmo

Ninguno
Menos de 3
3 o más

Fecha del ingreso y tiempo de estancia hospitalaria en días (d):

1º ingreso (fecha:; d:)

2º ingreso (fecha:; d:)

3º ingreso (fecha:; d:)

(Idem si hubiera más ingresos)

4 Positividad del Ag VRS en moco nasal
*(porque no se ha realizado o porque ha salido negativo)

Nunca*
Al menos 1 vez

5 Necesidad de traslado a UCIP por broncospasmo

Nunca
Al menos 1 vez

6 ¿Es un paciente citado o controlado en Consultas Externas ?

No
Sí

7 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base?

No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast
Ambos

8 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales?

No

PROYECTO RESPIR
Versión 1: 15 de Enero 2007

Código de protocolo: HR-SPI-12-2006
Número de paciente: _____

FECHA DE CUMPLIMENTACIÓN:/...../.....

Al menos 1 vez

Episodios extrahospitalarios

- 9 Episodios de urgencias extrahospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o bronquiolitis
Fechas:
- Ninguno
Menos de 3
3 o más
- 10 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias
Fechas:
- Ninguno
Menos de 3
3 o más
- 11 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales?
Al menos 1 vez
- No

INFORMACIÓN DE ABUCASIS

- 1 Visitas al pediatra relacionadas con broncospasma
Fechas:
- Ninguna
Menos de 3
3 o más
- 2 Visitas en las que el pediatra constata la auscultación de sibilancias
Fechas:
- Ninguna
Menos de 3
3 o más
- 3 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base?
Al menos 1 vez
- No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast
Ambos
- 4 ¿Ha pautado el pediatra alguna vez corticoides orales?
Al menos 1 vez
- No
- 5 ¿Se especifica en alguna visita la existencia de dermatitis atópica?
Al menos 1 vez
- No
Sí
- 6 ¿Se especifica tabaquismo en la familia?
(independientemente de que fumen o no en la casa)
Al menos 1 vez
- No
No fuman
Fuma la madre
Fuma el padre
Fuman ambos

ANEXO 4: CUESTIONARIO DE LOS 6 MESES A LOS PADRES



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

REGISTRO Y ANÁLISIS
EPIDEMIOLÓGICO DE
LAS SIBILANCIAS
Y EL ASMA EN UNA
POBLACIÓN INFANTIL
DE LA RIBERA

6

MESES



CUESTIONARIO 6 MESES

01 ¿Ha presentado su hijo/a "pitos" o sibilidos en el pecho alguna vez en su vida?

Si No

02 ¿Cuántas crisis de "pitos" o sibilidos en el pecho ha tenido desde que nació?

Ninguna Menos de 3 3 o más

si ha respondido "no" y "ninguna" ir directamente a la pregunta 11

03 ¿Ha necesitado acudir a su pediatra por este motivo?

Si No

04 ¿Ha necesitado acudir a urgencias por este motivo, al hospital o centro de salud?

Si No

05 ¿Ha estado su hijo/a hospitalizado más de 24 horas por este motivo?

Si No

06 ¿Ha sido atendido por este motivo por servicios privados (pediatra, servicio de urgencias u hospital) u otros servicios públicos fuera de La Ribera?

Si No

07 ¿En alguna ocasión presenta "pitos" o fatiga con las tomas de biberón?

Nunca Algunas veces Con mucha frecuencia



08

¿Qué tipo de medicación suele pautar su pediatra cuando su hijo/a comienza con "pitos" en el pecho?

Inhalada (aerosol) ● Jarabe ● Ambas ● Ninguna ●

09

¿Le han recetado alguna medicación para utilizar a diario como preventivo de los "pitos" por un tiempo superior a 3 meses?

Ninguna ● Inhalada (aerosol) ● Tomada (sobre) ●
Ambas ●

En caso afirmativo indicar si se trata de alguna de las siguientes medicaciones:

Pulmicort® ● Pulmicort® ● Budesonida® ●
Flixotide® ● Flusonal® ● Inalacor® ●
Singulair® ● Sere tide® ● Plusvent® ●
Otra (especificar: _____)

10

¿Ha tomado alguna vez corticoides orales (como Estibrona®, Zamene® o Desacort®)?

Si ● No ●

11

¿Ha recibido su hijo/a lactancia materna?

No ● Sí, menos de 3 meses ● Sí, más de 3 meses ●

12

¿Ha presentado picor en la piel, o ronchas o habones en codos, tobillos, rodillas o tallos?

Si ● No ●

13

¿Algún médico le ha indicado que padece dermatitis atópica o eczema atópico?

Si ● No ●

14

¿Tienen en el domicilio algún animal de compañía de los siguientes?

Perro ● Gato ● Otro animal de pelo ●
Pájaros/ aves ● Otro ● Ningún animal ●

15

¿Es fumadora la madre del niño en el momento actual?

Si ● No ●

16

¿Fuma alguien dentro del domicilio del niño en el momento actual?

Si ● No ●

En caso afirmativo, ¿cuántos cigarrillos se fuman en total al día en la casa? (por ejemplo la madre fuma 4 + el padre fuma 5 + otras personas fuman 3 = 12 cigarrillos)

Menos de 10 cigarrillos ● 10-20 cigarrillos ●
Más de 20 cigarrillos ●

ANEXO 5: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS AL AÑO

FECHA DE CUMPLIMENTACIÓN:/...../.....

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

"Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias
y el asma en una Población Infantil de La Ribera"

FORMULARIO DATOS 1 AÑO

INFORMACIÓN DE SIAS

Episodios hospitalarios

- 1 Episodios de urgencias hospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquítis o bronquiolitis
Ninguno
Menos de 3
3 o más
Fechas:
- 2 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias
Ninguno
Menos de 3
3 o más
Fechas:
- 3 Episodios de hospitalización por broncospasmo
Ninguno
Menos de 3
3 o más

Fecha del ingreso y tiempo de estancia hospitalaria en días (d):

1º ingreso (fecha:; d:)

2º ingreso (fecha:; d:)

3º ingreso (fecha:; d:)

(Idem si hubiera más ingresos)

- 4 Positividad del Ag VRS en moco nasal
Nunca*
Al menos 1 vez
*(porque no se ha realizado o porque ha salido negativo)
- 5 Necesidad de traslado a UCIP por broncospasmo
Nunca
Al menos 1 vez
- 6 ¿Es un paciente citado o controlado en Consultas Externas ? No
Sí
- 7 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base? No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast
Ambos

PROYECTO RESPIR
Versión 1: 15 de Enero 2007

Código de protocolo: HR-SPI-12-2006
Número de paciente: _____

FECHA DE CUMPLIMENTACIÓN:/...../.....

- 8 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales? No
Al menos 1 vez

Episodios extrahospitalarios

- 9 Episodios de urgencias extrahospitalarias con diagnóstico principal al alta de bronquitis o bronquiolitis Ninguno
Menos de 3
3 o más
Fechas:

- 10 Episodios de urgencias en los que queda claramente especificada la auscultación de sibilancias Ninguno
Menos de 3
3 o más
Fechas:

- 11 ¿Se ha pautado alguna vez corticoides orales? No
Al menos 1 vez

INFORMACIÓN DE ABUCASIS

- 1 Visitas al pediatra relacionadas con broncospasmo Ninguna
Menos de 3
3 o más
Fechas:

- 2 Visitas en las que el pediatra constata la auscultación de sibilancias Ninguna
Menos de 3
3 o más
Fechas:

- 3 ¿Se hace constar si recibe algún tratamiento de base? No consta
No toma ninguno
Corticoide Inhalado
Montelukast
Ambos

- 4 ¿Ha pautado el pediatra alguna vez corticoides orales? No
Al menos 1 vez

- 5 ¿Se especifica en alguna visita la existencia de dermatitis atópica? No
Sí

- 6 ¿Se especifica tabaquismo en la familia? No
(independientemente de que fumen o no en la casa) No fuman
Fuma la madre
Fuma el padre
Fuman ambos

ANEXO 6: CUESTIONARIO DEL AÑO A LOS PADRES



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESPIR

REGISTRO Y ANÁLISIS
EPIDEMIOLÓGICO DE
LAS SIBILANCIAS
Y EL ASMA EN UNA
POBLACIÓN INFANTIL
DE LA RIBERA

1

AÑO



CUESTIONARIO 1 AÑO

01 ¿Ha presentado su hijo/a "pitos" o sibilidos en el pecho alguna vez en sus primeros 12 meses de vida?

Si No

02 ¿Cuántas crisis de "pitos" o sibilidos en el pecho ha tenido desde que nació hasta que cumplió 1 año?

Ninguna Menos de 3 3 o más

Si ha respondido "no" y "ninguna" le directamente a la pregunta 10, Las preguntas hacen referencia a lo ocurrido a lo largo de todo el primer año de vida del niño/a

03 ¿Ha necesitado acudir a su pediatra por este motivo ("pitos")?

Si No

04 ¿Ha necesitado acudir a urgencias por este motivo, al hospital o centro de salud?

Si No

05 ¿Ha estado su hijo/a hospitalizado más de 24 horas por este motivo?

Si, una vez Sí, 2 o más veces No

06 ¿Ha sido atendido por este motivo por servicios privados (pediatra, servicio de urgencias u hospital) u otros servicios públicos fuera de La Ribera?

Si No

07 ¿Qué tipo de medicación suele recetarle su pediatra cuando su hijo/a comienza con "pitos" en el pecho?

Inhalada (aerosol) Jarabe Ambas Ninguna

08 ¿Le han recetado alguna medicación para utilizar a diario como preventivo de los "pitos" por un tiempo superior a 3 meses?

Ninguna Inhalada (aerosol) Tomada (sobre) Ambas

En caso afirmativo indicar si se trata de alguna de las siguientes medicaciones:

Pulmicort® <input type="radio"/>	Pulmicort® <input type="radio"/>	Budesonida® <input type="radio"/>
Flixotide® <input type="radio"/>	Flusonal® <input type="radio"/>	Inalacor® <input type="radio"/>
Singulair® <input type="radio"/>	Seretide® <input type="radio"/>	Plusvent® <input type="radio"/>

Otra (especificar:.....)

09 ¿Ha tomado alguna vez corticoides orales?(como Estilbona®, Zamene® o Decacort®)

Si No

10 ¿Algún médico le ha indicado que el niño/a padece asma?

Si No



11

¿Ha recibido su hijo/a lactancia materna?

No Sí, menos de 6 meses Sí, más de 6 meses

12

¿Ha presentado picones en la piel, o ronchas o habones en codos, tobillos, rodillas o nalgas?

Sí No

13

¿Algún médico le ha indicado que padece dermatitis atópica o eczema atópico?

Sí No

14

¿Tienen en el domicilio algún animal de compañía?

Perro Gato Otro animal de pelo
 Pájaros/ aves Otro Ningún animal

15

¿Es fumadora la madre del niño en el momento actual?

Sí No

16

¿Fuma alguien dentro del domicilio del niño en el momento actual?

Sí No

En caso afirmativo, ¿cuántos cigarrillos se fuman en total al día en la casa?
 (por ejemplo: la madre fuma 4 + el padre fuma 5 + otras personas fuman 3 = 12 cigarrillos)

Menos de 10 cigarrillos 10-20 cigarrillos
 Más de 20 cigarrillos

17

¿El niño/a asiste a guardería?

Sí No

Transcurrido el primer año de vida de su hijo/a, les proponemos la realización de una prueba sencilla para investigar si tiene una base alérgica, lo cual aumenta el riesgo de presentar asma en la edad escolar y puede ser importante tenerlo en cuenta. Les facilitamos información detallada sobre dicha prueba en una hoja adjunta (Immunocap Rapid®). Para realizarla, basta con un mínimo volumen de sangre del pulpejo del dedo obtenido tras punción. Podrá realizarse en el Hospital Universitario de La Ribera o en el Centro de Salud de Atzira, según les resulte más cómodo.

Si están interesados, marquen la casilla correspondiente con un nº de teléfono para que les llamemos y podamos concertar una cita. No duden en solicitar todas las aclaraciones que consideren llamando a los teléfonos que les hemos facilitado.

Sí, deseo que le realicen a nuestro hijo/a el citado análisis:

en el Hospital en el Centro de Salud

Nº de teléfono de contacto : _____

No, prefiero que no le hagan al niño/a ningún análisis

ANEXO 7: INFORMACIÓN DEL ESTUDIO ALERGOLÓGICO



Alergias en niños pequeños



En los últimos años se ha observado un incremento marcado de las enfermedades alérgicas (rinitis, dermatitis, asma,...) Se trata de un problema de salud pública con gran impacto en la sociedad, ya que ocasiona limitación de la calidad de vida del paciente y su familia, gran consumo de recursos de Servicios Sanitarios tanto en Atención Primaria como en el ámbito hospitalario y un elevado gasto farmacéutico. De ellas, el asma es el mayor exponente en pediatría, considerada la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y adolescencia.

Las enfermedades alérgicas por lo general, comienzan al principio de la infancia, aunque pueden aparecer a cualquier edad. Durante la lactancia, son los alimentos, especialmente la leche y los huevos, la causa más frecuente de todas las enfermedades alérgicas. A partir del primer año de vida, la mayoría de los niños alérgicos toleran los alimentos, pero adquieren mayor importancia las alergias a inhalantes (pólenes, epitelios de animales, ácaros, etc...).

ImmunoCAP Rapid es un dispositivo que incorpora años de conocimiento y desarrollo únicos en los test de alergia y que ayuda a encontrar al paciente alérgico lo más precozmente posible.

Las ventajas de la técnica a realizar son las siguientes:

- Técnica de diagnóstico rápido, la lectura se realiza a los 20 minutos.
- Se realiza fácilmente tras una simple punción en el dedo, en una pequeña muestra de sangre capilar.
- No precisa preparación previa del paciente ni interfiere con los fármacos que toma.
- Prueba inocua sin ningún tipo de riesgo para el paciente.
- En una sola prueba se testan los 10 alérgenos más comunes causantes de la patología alérgica en niños pequeños: perro, gato, pólenes (abedul, olivo, artemisia, parietaria y hierba Timotea), ácaros, huevo y leche.



