

Tabaco, lactancia y sibilantes en los primeros tres años

A. Cano Garcinuño^a, I. Pérez García^b, J. García Puertas^a y P. Casas Rodríguez^a

Centros de Salud de ^aVillamuriel de Cerrato y ^bJardinillos. Palencia. España.

Antecedentes

Las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilantes son frecuentes y problemáticas en los niños pequeños. Los únicos factores de riesgo evitables son la exposición al tabaco y el tipo de lactancia.

Objetivo

Medir la influencia de esos factores de riesgo evitables sobre el riesgo de aparición de sibilantes en los primeros 3 años de vida.

Métodos

Estudio poblacional, con todos los niños nacidos entre enero de 1998 y noviembre de 2002, y atendidos desde el nacimiento en un centro de salud de Palencia. Precocmente tras el nacimiento, se recogió información sobre historia familiar, gestación, parto y hábito de fumar. La pauta de alimentación se identificó en visitas mensuales. Un pediatra identificó los episodios de sibilantes en los primeros 3 años.

Resultados

Se incluyeron 234 niños, y 43 de ellos tuvieron al menos un episodio de sibilantes. Tras ajustar por sexo, historia familiar de alergia, tener hermanos mayores, edad materna y mes de nacimiento, no hubo asociación de la aparición de sibilantes con la lactancia materna exclusiva 3 meses (razón de riesgos [HR] = 0,83; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %], 0,42-1,64), ni con la exposición al tabaco sólo tras el nacimiento (HR = 1,2; IC 95 %, 0,45-2,34). La exposición al tabaco durante la gestación se asociaba a mayor riesgo de sibilantes: HR = 2,54 (IC 95 %, 1,18-5,48).

Conclusiones

La exposición prenatal al tabaco es el principal factor de riesgo modificable para la aparición de sibilantes en los primeros 3 años.

Palabras clave:

Enfermedades del tracto respiratorio. Sibilantes. Tabaco. Lactancia materna. Factores de riesgo. Asma.

TOBACCO, INFANT FEEDING, AND WHEEZING IN THE FIRST THREE YEARS OF LIFE

Background

Wheezing lower respiratory tract diseases are frequent and troublesome in young children. However, the only avoidable risk factors for them are tobacco smoke exposure and feeding practices.

Objective

To measure the influence of these avoidable factors on the risk of wheeze in the first 3 years of life.

Methods

We performed a population study including all the children born between January 1998 and November 2002 who were attended in the same primary health center in Palencia (Spain) from birth. Information on family history, pregnancy, delivery, and smoking was obtained soon after birth. Feeding practices were recorded on monthly visits. Wheezing episodes in the first 3 years of life were identified by a pediatrician.

Results

Two hundred thirty-four children were included and 43 had at least one episode of wheezing. The results were adjusted by sex, prematurity, a family history of allergy, having older siblings, maternal age, and month of birth. No association was found between wheezing and exclusive breast feeding for 3 months (hazard ratio [HR] = 0.83, 95 % CI: 0.42-1.64), or with postnatal exposure to tobacco smoke (HR = 1.2, 95 % CI: 0.45-2.34). Tobacco smoke exposure during pregnancy was associated with a higher risk of wheezing: HR = 2.54 (95 % CI: 1.18-5.48).

Conclusions

Prenatal exposure to tobacco smoke is the main modifiable risk factor for wheezing diseases in the first 3 years of life.

Correspondencia: Dr. A. Cano Garcinuño.
Centro de Salud de Villamuriel de Cerrato. 34190 Palencia. España.
Correo electrónico: acanog@compalencia.org

Recibido en marzo de 2003.
Aceptado para su publicación en junio de 2003.

Key words:

Respiratory tract diseases. Respiratory sounds (wheezing). Tobacco. Breast feeding. Risk factors. Asthma.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilantes son una causa mayor de morbilidad en la infancia, y ocurren en aproximadamente un tercio de los niños en los primeros 2-3 años de edad^{1,2}. A esa edad, los sibilantes aparecen como manifestación de enfermedades de origen y pronóstico diferente, desde secuelas de enfermedades respiratorias neonatales hasta las primeras manifestaciones del asma persistente, aunque la mayoría de los episodios de sibilantes corresponden a infecciones por virus respiratorios³. La recurrencia de sibilantes hace más probable que el niño tenga asma en los años escolares⁴, pero la mayoría de los niños tienen sólo problemas transitorios que no persisten pasados los 3 años². Aún así son motivo de preocupación por su frecuencia, porque pueden ser graves, y porque hay indicios de que su aparición se relaciona con trastornos persistentes en la función pulmonar⁵.

Muchos de los factores de riesgo³ para la aparición de sibilantes no son modificables mediante intervenciones educativas: sexo varón, prematuridad, historia familiar de alergia, tener hermanos mayores, bajo nivel socioeconómico. Otros factores sí pueden ser modificables, especialmente el tipo de lactancia y la exposición al tabaco. La relación entre lactancia materna y enfermedades respiratorias y asma es controvertida^{6,7}, y se ha señalado tanto como factor protector en los primeros años, como un factor de riesgo para el asma persistente. La exposición ambiental al tabaco es un factor de riesgo para padecer infecciones respiratorias bajas durante la lactancia y años preescolares^{8,9}, y se ha atribuido un papel especial a la exposición prenatal al tabaco en el riesgo de presentar episodios de sibilantes durante los primeros años¹⁰.

El objetivo de este estudio es evaluar el riesgo de aparición de episodios de sibilantes en niños menores de 3 años asociado con la exposición pre y posnatal al tabaco y con el tipo de lactancia durante los primeros meses.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio todos los niños nacidos entre el 1 de enero de 1998 y el 30 de noviembre de 2002, residentes en Villamuriel de Cerrato (Palencia), y que recibían asistencia sanitaria desde el nacimiento en el mismo centro de salud. A este centro, los niños acudían tanto para controles periódicos de salud como para recibir asistencia por enfermedad aguda o crónica. El estudio se consideró cerrado el 31 de diciembre de 2002, por lo que todos los niños fueron seguidos durante al menos un mes.

Mediante revisión de los registros clínicos de los pacientes se obtuvieron datos sobre el nacimiento y la historia familiar. En ningún caso se intentó obtener informa-

ción *a posteriori* basada sólo en la memoria no inmediata de los padres. La edad de gestación y el peso neonatal se obtuvieron de los informes de alta tras el parto y, cuando en las historias clínicas faltaban datos referidos al período de gestación, éstos se buscaron en los registros de seguimiento del embarazo que se mantenían en el centro de salud. Se consideraron prematuros los niños nacidos antes de la semana 37 de gestación.

La información acerca de la historia familiar se recogía en una entrevista con ocasión de la primera visita del niño al centro, en el primer mes de vida. Se registraron datos referentes a la edad materna en la fecha de nacimiento del niño, antecedentes familiares de patología, número de hermanos mayores y consumo de tabaco por los padres. Las preguntas formuladas para obtener la historia familiar incluían una mención explícita a antecedentes de enfermedades alérgicas. Para el análisis se consideró positiva una historia familiar de alergia si alguno de los padres o hermanos tenía o había tenido alguna vez asma, eccema o rinitis alérgica. El consumo de tabaco se preguntaba también explícitamente e, igualmente, se preguntaba sobre el consumo de tabaco por la madre durante la gestación.

La información sobre el tipo de alimentación recibida durante los primeros meses se obtuvo de los datos registrados en las revisiones mensuales realizadas durante los primeros 6 meses. Se eligió como variable de referencia la dieta con lactancia materna exclusiva en la visita correspondiente a los 3 meses de edad.

La variable principal de evaluación fue la aparición de un primer episodio de enfermedad de vías respiratorias bajas con sibilantes, dentro de los primeros 36 meses de vida. Un episodio de sibilantes se definió como la constancia explícita en los registros clínicos de que se hubieran escuchado sibilantes en la auscultación pulmonar durante una consulta motivada por síntomas respiratorios (tos, rinorrea, obstrucción nasal, disnea y ruidos respiratorios), pudiendo estos episodios acompañarse o no de fiebre. Se incluyeron los casos diagnosticados de bronquiolitis, con o sin evidencia de infección por el virus respiratorio sincitial. También se aceptaron como episodios de sibilantes los que se diagnosticaron durante un ingreso en un hospital, siempre que en el informe de alta se relatará explícitamente que se encontraron sibilantes en la auscultación pulmonar. No se consideraron episodios de sibilantes cuando eran referidos por la familia, pero no se pudieron verificar nunca por un médico, ni se estudió la recurrencia de episodios.

Las dos variables que se evaluaron como potenciales factores de riesgo evitables fueron:

1. Tipo de lactancia, clasificada según hubiera recibido o no lactancia materna exclusiva hasta los 3 meses (o hasta la aparición de sibilantes si esto sucedió antes de los 3 meses).

2. Exposición a tabaco pre y posnatal, que se clasificó en tres categorías mutuamente excluyentes: ninguna exposición, exposición sólo posnatal (fuman el padre y/o la madre, pero no fumó la madre en el embarazo) y exposición prenatal (la madre fumó en el embarazo, hubiera o no exposición posnatal). La categoría de referencia fue la de no exposición, de manera que el análisis permitiera estudiar si la exposición posnatal tenía algún efecto, y si la exposición prenatal añadía más riesgo a la exposición únicamente posnatal. Se consideró positiva la exposición con cualquier número de cigarrillos fumados, ya que no se disponía de datos sobre cómo había variado la intensidad de la exposición al tabaco a lo largo del período prenatal, ni durante el período posnatal.

El análisis estadístico se realizó con el programa Epi-Info 2002 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EE.UU.). Dado que la duración del seguimiento era muy variable (de 1 a 36 meses), se emplearon modelos de supervivencia (curvas de supervivencia de Kaplan-Meier¹¹ y modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox¹²) para evaluar la asociación entre las variables en estudio y la aparición de sibilantes. Tras el análisis bruto, se ajustaron los efectos de la exposición al tabaco y del tipo de lactancia en un modelo de regresión que incluía como variables de ajuste: sexo, historia familiar de alergia, tener hermanos mayores y prematuridad y, además, se incluyeron la edad de la madre (dividida en terciles) y la época del año en que nació el niño (en cuatrimestres naturales).

Los valores, tanto crudos como ajustados, se expresaron como razón de riesgos (*hazard ratio*, HR) y su intervalo de confianza del 95%. Un HR > 1 indica un mayor riesgo de presentar al menos un episodio de sibilantes en los primeros 36 meses, mientras que un HR < 1 indicaría un efecto protector de esa variable.

RESULTADOS

El número de niños incluidos fue de 234. La tabla 1 muestra las principales características clínicas y epidemiológicas de estos niños. La decisión de no recabar información retrospectiva causó un pequeño número de datos perdidos (tabla 1). Hubo 43 niños que presentaron al menos un episodio de sibilantes durante el período de seguimiento (tabla 1). Sólo en 13 (30,2%) de esos primeros episodios de sibilantes se había realizado determinación de virus respiratorio sincitial en exudado nasal, con cuatro (30,8%) resultados positivos. La mayoría de los niños con sibilantes eran varones (31 frente a 12 niñas).

La distribución de los primeros episodios de sibilantes a lo largo de los 36 meses de seguimiento era muy asimétrica, con un pico modal entre los 4 y los 8 meses de vida, y una incidencia mucho menor a otras edades. La mediana de edad de aparición del primer episodio de sibilantes fue de 7,9 meses, sin diferencias entre niños y ni-

TABLA 1. Características generales de la población estudiada*

	Todos los niños	Niños con sibilantes
Número	234	43
Varones	127/234 (54,3)	31/43 (72,1)
Con hermanos mayores	139/234 (59,4)	21/43 (48,8)
Prematuros (< 37 semanas)	14/233 (6,0)	4/42 (9,5)
Cuatrimestre de nacimiento		
Enero-abril	74/234 (31,6)	16/43 (37,2)
Mayo-agosto	85/234 (36,3)	12/43 (27,9)
Septiembre-diciembre	75/234 (32,1)	15/43 (34,9)
Consumo de tabaco por la madre en la gestación (cualquier cantidad)	49/222 (22,1)	16/40 (40,0)
Consumo de tabaco por la madre tras el nacimiento (cualquier cantidad)	60/226 (26,5)	17/40 (42,5)
Consumo de tabaco por el padre (cualquier cantidad)	118/221 (53,4)	24/39 (61,5)
Exposición a tabaco		
Ninguna	98/221 (44,3)	13/40 (32,5)
Sólo posnatal (madre y/o padre)	74/221 (33,5)	11/40 (27,5)
Prenatal (\pm posnatal)	49/221 (22,2)	16/40 (40,0)
Lactancia materna (exclusiva o mixta) a los 3 meses	143/226 (63,3)	26/42 (61,9)
Lactancia materna exclusiva a los 3 meses	106/226 (46,9)	20/42 (47,6)
Lactancia materna (exclusiva o mixta) a los 6 meses	54/212 (25,5)	12/39 (30,8)
Alergia (asma, rinitis o eccema) en padres o hermanos	40/231 (17,3)	9/43 (20,9)
Edad media (DE) de la madre (años)	30,1 (4,8)	30,0 (4,6)
Peso medio (DE) neonatal (g)	3206 (521)	3191 (678)

*Variables dicotómicas expresadas como número de niños que presentan esa característica/total de niños evaluados para esa característica, y entre paréntesis el porcentaje.

ñas. También fue muy asimétrica la distribución de los episodios de sibilantes a lo largo del año, con una mayoría de casos concentrados entre enero y abril. Había una diferencia en esta distribución estacional en función del sexo: el primer episodio de sibilantes ocurrió entre enero y abril en el 83,3% de las niñas, pero sólo en el 51,6% de los niños con sibilantes.

Debido a esta asimetría en la edad de aparición y en la época del año en que ocurrieron los episodios, la fecha de nacimiento de los niños se codificó para agruparla en tres categorías, una de "alto riesgo", que incluía niños nacidos entre septiembre y diciembre (y por tanto con 4-8 meses de edad entre enero y abril); otra categoría de "bajo riesgo" con los niños nacidos entre mayo y agosto, y una tercera (de referencia) formada por los niños nacidos en el primer cuatrimestre del año.

La mayoría (93,9%) de las madres que fumaron durante el embarazo siguieron fumando después de nacer el niño, lo que hicieron sólo el 5,8% de las madres que no fumaron en la gestación. El consumo de tabaco por par-

te del padre era más frecuente cuando la madre había fumado en el embarazo (87,2% de padres fumadores frente a 44,1%), y también cuando la madre fumaba tras el nacimiento (81,0% de padres fumadores frente a 43,6%).

En la tabla 2 se muestran los resultados crudos y ajustados (HR e intervalos de confianza [IC]) del modelo de regresión de Cox. Los resultados no se modificaron al in-

troducir de forma simultánea todas las variables de confusión en el modelo. La exposición prenatal al tabaco se asoció a un riesgo superior de sibilantes en los primeros 36 meses, con un HR (ajustado) de 2,39 (IC 95%; 1,15-4,96) respecto a la no exposición a tabaco (fig. 1). Esta asociación no se observaba para la exposición exclusivamente posnatal. Para evaluar más directamente el efecto del consumo posnatal de tabaco por la madre, se repitió el análisis cambiando el criterio de definición de exposición posnatal, de modo que se consideraba entonces como no expuestos a los 10 niños con exposición posnatal debida sólo al padre. Sin embargo, el nuevo análisis producía resultados completamente superponibles al anterior.

La lactancia materna exclusiva durante 3 meses (o hasta el momento de aparición del primer episodio de sibilantes, si éste ocurrió antes) no tenía un efecto identificable sobre el riesgo de sibilantes (HR, 0,83; IC 95%, 0,42-1,64). Si en el análisis se empleaban diferentes criterios de duración de la lactancia materna (lactancia exclusiva o mixta hasta los 3 meses o hasta los 6 meses), los resultados eran idénticos. En el modelo ajustado también se comprobaba un mayor riesgo de sibilantes en los varones (HR, 2,28; IC 95%, 1,12-4,64).

No existía interacción ni de la exposición al tabaco ni de la lactancia materna con la historia familiar de alergia. Sin embargo, sí que había una modificación del efecto de la exposición a tabaco en relación con el sexo. En la tabla 3 se muestran los resultados ajustados de modelos de Cox separados para niños y niñas. En general, en los varones no se apreciaba ningún efecto de ninguna de las exposiciones probadas pero, en las niñas, el efecto del ta-

TABLA 2. Riesgo de sibilantes según las variables estudiadas

	Crudo	Ajustado*
Exposición a tabaco		
Ninguna	1	1
Sólo posnatal	1,02 (0,46-2,30)	1,02 (0,45-2,34)
Prenatal (± posnatal)	2,39 (1,15-4,96)	2,54 (1,18-5,48)
Lactancia exclusiva 3 meses	1,11 (0,61-2,03)	0,83 (0,42-1,64)
Sexo varón	2,42 (1,24-4,71)	2,28 (1,12-4,64)
Prematuridad (< 37 semanas)	1,97 (0,70-5,53)	1,96 (0,63-6,16)
Alergia familiar	1,56 (0,75-3,25)	1,76 (0,79-3,94)
Algún hermano mayor	1,63 (0,90-2,96)	1,64 (0,86-3,12)
Cuatrimestre de nacimiento		
Enero-abril	1	1
Mayo-agosto	0,70 (0,33-1,48)	0,91 (0,40-2,08)
Septiembre-diciembre	1,06 (0,52-2,14)	1,22 (0,58-2,60)
Edad materna (años)		
18-27	1	1
28-31	1,10 (0,52-2,31)	1,22 (0,55-2,73)
32-42	0,94 (0,44-1,97)	1,06 (0,46-2,40)

Razón de riesgos (*hazard ratio*, HR) e intervalo de confianza del 95%, de presentar al menos un episodio de sibilantes en los primeros 36 meses de vida.
*Resultados ajustados por todas las demás variables de la tabla.

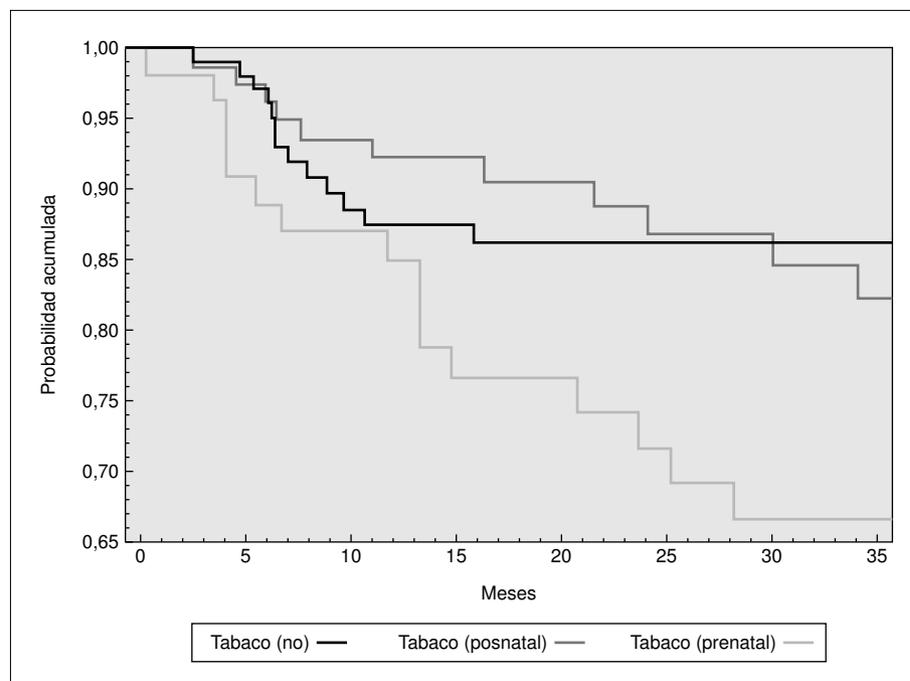


Figura 1. Curva de supervivencia (Kaplan-Meier). Representa la probabilidad acumulada de permanecer libre de un primer episodio de sibilantes según la categoría de exposición al tabaco, desde el nacimiento hasta los 36 meses.

baco prenatal era mucho mayor, aunque la estimación resultaba muy imprecisa (HR, 10,45; IC 95 %, 1,72-63,58).

DISCUSIÓN

Este trabajo presenta resultados obtenidos mediante el seguimiento cercano de una población homogénea. La incidencia de episodios de sibilantes se ha documentado de manera directa mediante la exploración física por un pediatra, evitando los problemas que se plantean en los cuestionarios debido a diferentes interpretaciones semánticas de algunos términos como “pitos” o “sibilantes”¹³. Los datos de las variables evaluadas se han recogido con anterioridad a la aparición de cualquier episodio de enfermedad respiratoria, durante los primeros días tras el nacimiento. Todo ello da confianza respecto a que no ha ocurrido ningún sesgo en la obtención de la información. Tampoco es probable un sesgo en la selección de los pacientes al incluirse todos los elegibles, aunque no se pudo recoger información de los niños que dejaron de residir en la localidad durante estos años. Pero, seguramente, el cambio de lugar de residencia no intervino en la asociación entre las variables estudiadas y la aparición de sibilantes.

Con el análisis multivariante se han ajustado los resultados por posibles factores de confusión, considerados con fundamentos teóricos (edad materna, prematuridad, hermanos mayores, alergia familiar, sexo) o sugeridos por la distribución de los episodios de sibilantes (estación de nacimiento). Sin embargo, los resultados tras el análisis ajustado no diferían en nada de los resultados crudos. Aunque el estudio se ha realizado con una muestra de tamaño limitado, ha bastado para detectar una asociación entre la exposición prenatal al tabaco y la posterior aparición de sibilantes en los primeros 3 años de vida. Si también existe una asociación con la exposición posnatal al tabaco o con la lactancia, no es tan manifiesta como para ponerse en evidencia en nuestro estudio.

El consumo de tabaco prenatal y posnatal por la madre están muy relacionados, de manera que se produce un problema de colinealidad si se intentan medir como variables independientes. El sistema de codificación que hemos empleado permite analizar si la exposición prenatal representa un riesgo añadido a la exposición posnatal. Aunque se ha unido la exposición posnatal debida al padre y a la madre, los resultados eran idénticos si se despreciaba la exposición posnatal debida al padre.

La exposición de los lactantes al tabaco ambiental se relaciona con una mayor incidencia de enfermedades respiratorias^{1,8,9,14}. Sin embargo, parece más importante la asociación entre el consumo de tabaco por la madre durante la gestación y el riesgo de sibilantes en los primeros 3 años del niño^{6,10,15-20}. El tabaco prenatal se relaciona con alteraciones de tipo obstructivo en los estudios de función pulmonar de los lactantes pequeños²¹⁻²⁴, que pueden persistir en la adolescencia²⁵ y en adultos jóve-

TABLA 3. **Riesgo (ajustado)* de sibilantes según las variables estudiadas por sexo**

	Niños	Niñas
Exposición a tabaco		
Ninguna	1	1
Sólo posnatal	0,71 (0,26-1,92)	1,26 (0,19-8,44)
Prenatal (± posnatal)	1,77 (0,70-4,47)	10,45 (1,72-63,58)
Lactancia exclusiva 3 meses	0,86 (0,39-1,92)	1,30 (0,33-5,09)

*Razón de riesgos (*hazard ratio*, HR) e intervalo de confianza del 95%, de presentar al menos un episodio de sibilantes en los primeros 36 meses de vida. Resultados ajustados por prematuridad, alergia familiar, hermanos mayores, fecha de nacimiento y edad materna.

nes²⁶. Ese deterioro precoz de la función pulmonar parece ser un factor de riesgo para que aparezcan sibilantes^{15,27,28}, pero no explica todo el efecto atribuible al tabaco prenatal¹⁵.

Los resultados del presente estudio confirman que el tabaco prenatal es el mayor factor de riesgo evitable para la aparición de sibilantes precoces. Puede cuestionarse si esta asociación es causal. Ningún estudio ha demostrado una relación dosis-respuesta entre el nivel de exposición en el embarazo y el riesgo posterior de sibilantes, y nosotros tampoco dispusimos de información fiable para analizar esta cuestión. Además, el consumo de tabaco durante el embarazo está asociado a otras exposiciones peligrosas para el feto, y a un nivel socioeconómico menos favorable. La asociación entre tabaco prenatal y sibilantes cambia según la composición socioeconómica y la diferente prevalencia de tabaquismo de cada población²⁹. En nuestro estudio, la única variable que podría medir el nivel socioeconómico es la edad materna, pero sin duda es muy poco discriminativa.

Hay algunas pruebas de que el tabaco lesiona el pulmón del feto en desarrollo, lo que se ha estudiado tanto en seres humanos^{30,31} como en experimentos con animales³²⁻³⁴. Estos estudios, aunque no concluyentes, apoyan un efecto causal del tabaco en la aparición de sibilantes en los primeros años.

Varios estudios señalan que el riesgo que supone el tabaco prenatal para la alteración de la función pulmonar y la aparición de sibilantes es mayor en las niñas^{10,18,21,24,35}. Nuestro estudio también encuentra que la asociación entre sibilantes y tabaco prenatal aparece sólo en las niñas, pero el tamaño de nuestra muestra impide medir este efecto con precisión. De ser real, la diferencia podría tener relación con el distinto patrón de aparición de los episodios de sibilantes, que en las niñas ocurren casi siempre durante los meses de epidemia de virus respiratorios (enero a abril), mientras que en muchos niños suceden fuera de esta época. Esos varones tendrían un tipo diferente de enfermedad, no asociada con la exposición prenatal al tabaco.

No hemos podido demostrar que la lactancia materna sea un factor protector para los episodios de sibilantes. Se

ha señalado que la lactancia materna exclusiva reduce la probabilidad de recibir un diagnóstico de asma posteriormente³⁶, y varios ensayos clínicos han demostrado que evitar las proteínas de la leche de vaca protege de sibilantes a lactantes con antecedentes familiares de atopia³⁷. La información es algo contradictoria, ya que algunos estudios señalan que la lactancia puede tanto proteger de episodios de sibilantes a los niños más pequeños, como favorecer el desarrollo de asma posteriormente^{6,7}. Su efecto protector también podría variar según las circunstancias socioeconómicas en las que viva la familia³⁸. Aunque nuestros resultados resisten un análisis de sensibilidad, modificando el criterio usado para medir la lactancia materna (considerar la lactancia materna exclusiva o mixta hasta los 3 o hasta los 6 meses), ello no excluye que realmente exista un efecto protector, aunque no tan grande como para que pueda detectarse en una muestra del tamaño de la nuestra.

En conclusión, tras analizar los factores potencialmente modificables que se asocian con el riesgo de sibilantes en los primeros 3 años, nuestro estudio revela un efecto muy importante de la exposición prenatal al tabaco. Dado que hay indicios experimentales de que esa asociación puede ser causal, este es otro motivo para desaconsejar el tabaco a las mujeres embarazadas y para prevenir el tabaquismo desde la adolescencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. Estudio clínico-epidemiológico de las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias en menores de 2 años y factores de riesgo asociados. *An Esp Pediatr* 1999;50:379-83.
- Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- Martínez FD. Development of wheezy disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109:362-7.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM, Martínez FD. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:946-52.
- Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastieri F, Biggeri A, Ciccone G, and the SIDRIA Collaborative Group. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1617-22.
- Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martínez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-7.
- Li JSM, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:5-13.
- Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52:905-14.
- 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;149:1030-37.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statistical Assoc* 1958;53:457-81.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J Royal Statistical Society*, 1972;34:187-220.
- Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child* 2000;82:327-32.
- Pardo Crespo MR, Pérez Iglesias R, Llorca J, Rodrigo Calabia E, Álvarez Granda I, Delgado-Rodríguez M. Influencia del hábito tabáquico familiar en la hospitalización infantil por enfermedades respiratorias en los dos primeros años de vida. *An Esp Pediatr* 2000;53:339-45.
- Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy. The influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
- Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child* 1987;62:786-91.
- Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke exposure on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:429-36.
- 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;147:811-7.
- Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ, and the ALSPAC Study Team. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: A prospective, longitudinal study. *Arch Dis Child* 2000;83:307-12.
- Cano Fernández J, Zabaleta Camino C, De la Torre Montes de Neira E, Yep Chullen GA, Melendi Crespo JM, Sánchez Bayle M. Tabaquismo pasivo prenatal y posnatal y bronquiolitis. *An Pediatr* 2003;58:115-20.
- Milner AD, Marsh MJ, Ingram DM, Fox GF, Susiva C. Effects of smoking on neonatal lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F8-F14.
- Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouëf PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996;348:1060-64.
- Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1129-35.
- 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;152:977-83.
- Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000;55:271-6.
- Boezen HM, Vonk JM, Van Aalderen WMV, Brand PLP, Gerritsen J, Schouten JP, et al. Perinatal predictors of respiratory symptoms and lung function at a young adult age. *Eur Respir J* 2002;20:383-90.
- Martínez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM, and the Group Health Medical Associates. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:312-3.

28. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Airway function at one year: Association with premorbid airway function, wheezing, and maternal smoking. *Thorax* 2001;56:680-6.
29. Henderson AJ, Sherriff A, Northstone K, Kukla L, Hrubá D, Avon Study of Parents and Children (ALSPAC) Study Team, European Longitudinal Study of Pregnancy and childhood (ELSPAC) Co-ordinating Centre. Pre- and postnatal parental smoking and wheeze in infancy: Cross cultural differences. *Eur Respir J* 2001;18:323-9.
30. Elliot J, Vullermin P, Robinson P. Maternal cigarette smoking is associated with increased inner airway wall thickness in children who die from Sudden Infant Death Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:802-6.
31. Elliot J, Carroll NG, James AL, Robinson PJ. Airway alveolar attachment points and exposure to cigarette smoke in utero. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:45-9.
32. Elliot J, Carroll N, Bosco M, McCrohan M, Robinson P. Increased airway responsiveness and decreased alveolar attachment points following in utero smoke exposure in the guinea pig. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:140-4.
33. Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whitsett JA, et al. Prenatal nicotine increases pulmonary α -7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest* 1999;103:637-47.
34. Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, Bassi J, Rosso P, Collins AM, et al. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: A morphometric analysis. *Pediatr Res* 1985;19:408-12.
35. Clarke JR, Salmon B, Silverman M. Bronchial responsiveness in the neonatal period as a risk factor for wheezing in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1434-40.
36. 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;139:261-6.
37. Ram FSF, Ducharme FM, Scarlett J. Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2003*. Oxford: Update Software.
38. Baker D, Henderson J, and the ALSPAC Study Team. Differences between infants and adults in the social aetiology of wheeze. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:636-42.