



ORIGINAL

Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses de vida en una cohorte de Alzira (Valencia)

S. Pérez Tarazona^{a,*}, J. Alfonso Diego^a, A. Amat Madramany^b, L. Chofre Escrihuela^b, E. Lucas Sáez^c y R. Bou Monterde^d

^aUnidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia, España

^bServicio de Pediatría, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia, España

^cCentro de Salud de Alzira, Valencia, España

^dServicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia, España

Recibido el 5 de agosto de 2009; aceptado el 9 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 31 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE

Lactante;
Bronquitis;
Sibilantes
recurrentes;
Asma;
Factores de riesgo

Resumen

Objetivos: Determinar la incidencia de bronquitis sibilantes (BS) en los primeros 6 meses de vida en la población de Alzira (Valencia) y analizar los factores de riesgo asociados.

Métodos: Estudio longitudinal prospectivo basado en una cohorte de 636 niños, incluidos consecutivamente entre marzo de 2007 y noviembre de 2008 tras el nacimiento. Revisión de historias clínicas hospitalarias y ambulatorias a los 6 meses de vida y envío de cuestionarios por correo. Análisis bivariante y 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 BS, y el 5,6% había presentado 3 o más episodios. El 11,6% de los niños recibió atención en urgencias en alguna ocasión, el 6,6% recibió corticoides orales y el 4% precisó ingreso hospitalario. Se comportaron como factores de riesgo independientes de BS el sexo masculino (riesgo relativo [RR]: 2,1; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,5-2,9), la menor edad gestacional (RR: 1,1; IC del 95%: 1,0-1,2), el nacimiento en el tercer trimestre (RR: 3,5; IC del 95%: 2,0-5,9), el cuarto trimestre (RR: 2,0; IC del 95%: 1,1-3,6) del año, la menor edad materna (RR: 0,9; IC del 95%: 1,0-1,1), la existencia de hermanos mayores (RR: 3,1; IC del 95%: 2,2-4,5), la exposición al tabaco (RR: 1,4; IC del 95%: 1,0-2,0) y el antecedente de asma en la madre (RR: 1,7; IC del 95%: 1,0-3,0); lo hicieron como factores protectores la lactancia materna durante un periodo igual o superior a 3 meses (RR: 0,6; IC del 95%: 0,4-0,8) y el origen inmigrante de los padres (RR: 0,6, IC del 95%: 0,4-0,9).

Conclusiones: La incidencia acumulada de BS en los primeros 6 meses 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 que señalan otros autores. Destacan como más importantes la

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saperez@ono.com (S. Pérez Tarazona).

KEYWORDS

Infant;
Bronchitis;
Recurrent wheezing;
Asthma;
Risk factors

existencia de hermanos mayores y el nacimiento en el tercer trimestre del año, lo que refleja el importante papel de las infecciones víricas en la patogenia de las BS a estas edades.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Incidence of wheezing and associated risk factors in the first 6 months of life of a cohort in Valencia (Spain)

Abstract

Objectives: To determine the incidence of wheezing at 6 months of life in the town of Alzira (Valencia, Spain), and to analyse associated risk factors.

Methods: We included 636 newborns in a longitudinal birth cohort study between March 2007 and November 2008. Data were collected from hospital and primary care medical records and from questionnaires sent at 6 months post-natal. Bivariate and multivariate Cox regression analysis were performed to examine the risk factors associated with wheezing.

Results: At 6 months, 25.2% of infants had had 1 or more episodes of wheezing, whereas 5.6% had had 3 or more episodes. Emergency visits were reported in 11.6% of the infants, treatment with oral corticosteroids in 6.6% and admission to hospital in 4%. Independent risk factors for wheezing were male sex (relative risk [RR]: 2.1, 95% confidence interval [95% CI]: 1.5 to 2.9), younger gestational age (RR: 1.1, 95% CI: 1.0 to 1.2), season of birth between July and September (RR: 3.5, 95% CI: 2.0 to 5.9) and between October and December (RR: 2.0, 95% CI: 1.1 to 3.6), younger maternal age (RR: 1.0, 95% CI: 1.0 to 1.1), having siblings (RR: 3.1, 95% CI: 2.2 to 4.5), exposure to smoke (RR: 1.4, 95% CI: 1.2 to 2.0) and history of maternal asthma (RR: 1.7, 95% CI: 1.0 to 3.0). Breast feeding for at least 3 months (RR: 0.6, 95% CI: 0.4 to 0.8) and having immigrant parents (RR: 0.6, 95% CI: 0.4 to 0.9) were protective against wheezing.

Conclusion: A high cumulative incidence of wheezing in the first 6 months of life was found in our population, in comparison with data reported in other cohort studies. Estimated risk factors were generally in accordance with those described by other authors. Having siblings and season of birth between July and September were the most important risk factors, reflecting the role of viral infections in the pathogenesis of wheezing in early childhood.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia del asma infantil en España, según los resultados del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), es del 10,7% en niños y del 8,2% en niñas a los 6–7 años, y del 9,3% en niños y del 9,2% en niñas a los 13–14 años¹. Estas cifras se han mantenido constantes en los niños mayores entre 1994 y 2002, y han aumentado de forma notable en los niños de 6–7 años¹. En el lactante y en el preescolar no hay estudios que aporten datos tan precisos, debido en parte a la falta de un criterio unánime para definir el asma en las etapas precoces de la vida. Por este motivo, la información procedente de la mayor parte de los estudios a estas edades suele expresarse en términos de bronquitis sibilantes (BS), sibilancias recurrentes o enfermedades que cursan con sibilancias².

Entre los pediatras existe un interés creciente por el conocimiento de la epidemiología e historia natural de las BS del lactante y el preescolar, debido principalmente a:

- Su elevada prevalencia: es uno de los principales motivos de consulta tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario.
- La existencia de diversos fenotipos de BS, cada uno con sus propios factores de riesgo y su curso evolutivo, difíciles de diferenciar en la práctica clínica.
- La influencia de la intervención precoz de algunos factores, como las infecciones virales, la alimentación y la exposición a alérgenos ambientales en el desarrollo posterior de asma.

Pocos estudios epidemiológicos han analizado en nuestro medio la prevalencia de las BS en estas edades, así como los posibles factores de riesgo asociados. En la actualidad se está desarrollando el Estudio Internacional de las Sibilancias en el Lactante en el que participan España, Portugal y varios países de Latinoamérica³. Es el primer estudio multicéntrico internacional a estas edades y está basado en la metodología del estudio ISAAC⁴.

El presente trabajo forma parte del proyecto de investigación RESPIR (Registro y Análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el Asma en una Población Infantil de La Ribera), cuyo principal objetivo es determinar la incidencia de las BS en el lactante (fase I) y preescolar (fase II) en la población de Alzira (Valencia) y sus repercusiones (visitas a urgencias, hospitalizaciones y consumo de corticoides orales). Otros objetivos son analizar los posibles factores

de riesgo asociados y describir su historia natural en nuestra población. En este artículo se presentan los resultados del análisis efectuado a los 6 meses de edad, aunque a continuación se expone la metodología de la fase I del proyecto RESPIR en su conjunto.

Diseño

Estudio longitudinal prospectivo de cohortes, basado en una cohorte de nacimiento. Realizado en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de La Ribera (Alzira), perteneciente al Departamento de Salud 11 de la Comunidad Valenciana. Revisado y aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital.

Pacientes

Recién nacidos (RN) procedentes de la población de Alzira, con fecha de nacimiento entre marzo de 2007 y noviembre de 2008. En la [tabla 1](#) se especifican los criterios de exclusión y la definición de los distintos grupos de pacientes.

Métodos

Etapas de la fase I del proyecto RESPIR

- Etapa 1. Información sobre el proyecto a los padres o tutores en la planta de Maternidad. Explicación verbal y por escrito de los detalles del estudio, seguida de la obtención del consentimiento firmado para su participación, previo al alta del RN. Cuestionario sobre antecedentes de asma, rinitis y dermatitis atópica en la familia basado en el estudio

ISAAC⁴, tabaquismo y otras variables sociodemográficas que se detallan en la [tabla 2](#).

- Etapa 2. Análisis de los 6 primeros meses de vida. Revisión de las historias clínicas informatizadas de atención especializada (Sistema Integrado de Ayuda Asistencial [SIAS]) y primaria (Abucasis) del Departamento 11, con registro de visitas a urgencias hospitalarias y ambulatorias, hospitalizaciones y visitas al pediatra de atención primaria relacionadas con la aparición de BS durante los primeros 6 meses de vida. Paralelamente, se envía por correo un cuestionario modificado del estudio ISAAC, en el que se interroga a los padres sobre la aparición de episodios de sibilancias desde el nacimiento del niño y sus repercusiones, y otras cuestiones relacionadas con posibles factores de riesgo asociados ([tabla 2](#)). En caso de no conseguir información mediante estas fuentes, se recurre a la encuesta telefónica, dejando transcurrir un máximo de 6 meses para obtener respuesta. Se ha considerado como BS todo episodio agudo de sibilancias que un médico refleje en la historia clínica o que los padres reflejen en el cuestionario (“pitos o silbidos en el pecho”).
- Etapa 3. Análisis del primer año de vida. Registro de la información relativa a los 6 meses siguientes hasta llegar al año de edad y envío por correo de un cuestionario similar al de la fase anterior, incluyendo como factor de riesgo en estudio la asistencia a la guardería. Junto con el cuestionario, se propone la realización de un test alérgico cualitativo (ImmunoCAP[®] Rapid, Phadia AB, Uppsala, Suecia), y se adjunta información al respecto⁵. En aquellos casos en los que no se obtiene información mediante los archivos informáticos y el cuestionario, se recurre de nuevo a la encuesta telefónica. Si se agota esta vía sin conseguir información, se considera al paciente pérdida del estudio.

Tabla 1 Criterios de exclusión y la definición de los distintos grupos de pacientes

<p><i>Criterios de exclusión</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Prematuridad inferior a 34 semanas o peso al nacimiento menor de 1.500 g ● Enfermedad respiratoria perinatal que precise ventilación mecánica más de 2 días ● Enfermedad neurológica grave secundaria a asfixia perinatal u otras causas ● Malformaciones mayores o cromosomopatías ● Problema social grave ● Cambio de población
<p><i>Grupos de pacientes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sin episodios de bronquitis sibilantes: pacientes que no han presentado episodios de bronquitis sibilantes desde el nacimiento hasta el momento del análisis. ● Con episodios de bronquitis sibilantes: pacientes que han presentado al menos un episodio de bronquitis sibilante durante ese período. ● Bronquitis sibilantes recurrentes o asma: pacientes que han presentado 3 o más episodios o que no están libres de sibilancias durante períodos superiores a 2 meses.

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral se ha estimado una incidencia de BS del 30% en los primeros 3 años de vida⁶ y se ha considerado una diferencia absoluta del 15% entre la población expuesta y la población no expuesta como la mínima que se debe 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 en estudio es de 460. Teniendo en cuenta las pérdidas potenciales, el número final de sujetos en estudio es de 631.

Los datos descriptivos de las variables ([tabla 2](#)) se expresan como porcentajes o como media con su desviación estándar (DE). Se han calculado la incidencia acumulada, la tasa de incidencia de la variable principal y la incidencia acumulada de otras variables de interés. Para la comparación de las variables cualitativas se ha utilizado el test de chi cuadrado o el test de Fisher. La comparación de las variables cuantitativas se ha realizado mediante el test t de Student. Se ha llevado a cabo un análisis bivariante y posteriormente multivariante mediante regresión de Cox para el análisis de los factores de riesgo de sibilancias. Las variables cuantitativas se han categorizado sólo en caso de mejorar la precisión del modelo en el que intervienen.

Tabla 2 Variables registradas en cada una de las fases del estudio

Cuestionario basal			
<i>Factores perinatales</i>	<i>Factores sociales</i>	<i>Factores medioambientales</i>	<i>Antecedentes familiares</i>
Sexo	Edad de la madre	Tabaquismo materno en el embarazo	Asma o alergia (rinitis alérgica o dermatitis atópica) en los padres y en los hermanos
Tipo de lactancia	Nivel de estudios*	Tabaquismo paterno	
Edad gestacional	Origen inmigrante		
Peso al nacimiento	Hermanos mayores		
Trimestre de nacimiento			
Cuestionario 6 meses			
<i>Variable dependiente principal</i>			
Episodios de bronquitis sibilantes desde el nacimiento			
<i>Variables dependientes secundarias</i>			
Ingresos hospitalarios, visitas a urgencias y al pediatra, consumo de corticoides orales			
<i>Otros factores</i>			
Tiempo de lactancia materna, tabaquismo en la madre o el padre en el domicilio, dermatitis atópica en el niño, mascotas. Edad de la primera recaída			
Cuestionario un año			
Las mismas variables que a los 6 meses, a las que se añade el test alergológico cualitativo y la asistencia a guardería			

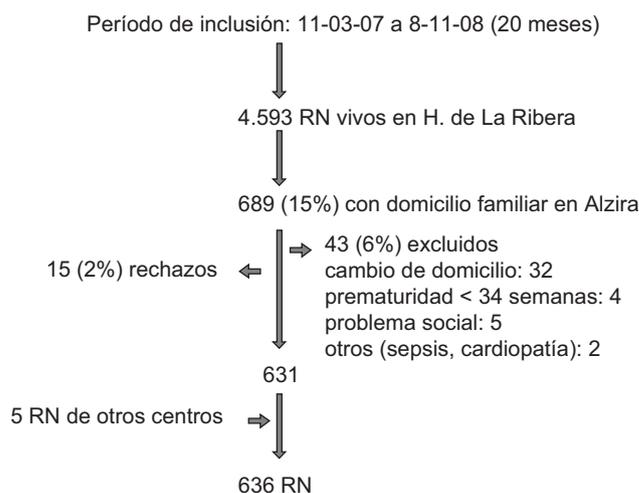
*Como indicador del nivel socioeconómico se ha empleado el nivel educacional o de estudios de los padres, se seleccionó el que tuviera el grado más alto y se utilizó la siguiente escala de puntuación: 1: universitarios; 2: secundarios; 3: primarios; 4: sin estudios.

En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se ha realizado con el paquete estadístico SPSS, versión 15.0 para Windows.

Resultados

Descriptivos

La muestra inicial está compuesta por 636 niños (fig. 1). En el momento del análisis se habían producido 16 pérdidas de seguimiento (2,5%). En el 47% de los casos se respondió el cuestionario remitido a los 6 meses. La información sobre las variables pudo completarse en su totalidad en el 94% de los pacientes. Los datos descriptivos según la existencia o no de sibilancias quedan reflejados en la tabla 3. El promedio de edad de las madres fue de 29,5 años (DE: 5,5), y las de origen inmigrante fueron significativamente más jóvenes (promedio de 26,6 versus 30,6 años; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en lo que respecta al peso y la edad gestacional. Los hijos de madres inmigrantes suponen un 25% del total de la muestra. En la mayor parte de los casos proceden de países de Europa del Este (52%), seguido por Latinoamérica y países del Magreb en igual proporción (21%) y a más distancia por otros países de Asia y África. El 65% de los niños recibía lactancia materna en el momento del alta de la maternidad. Este porcentaje fue significativamente mayor en los hijos de madres inmigrantes (el 85 versus el 54%; $p < 0,001$). A los 3 meses, sólo el 47% de los niños recibía lactancia materna, y se mantenía el predominio en los hijos de inmigrantes (el 65 versus el 41%; $p < 0,001$).

**Figura 1** Proceso de inclusión de pacientes.

Incidencia de bronquitis sibilantes y otros episodios de interés

La incidencia acumulada de BS (al menos un episodio en los primeros 6 meses) fue del 25,2%, lo que equivale a una tasa de incidencia absoluta de 7,8 episodios por mes y a una tasa de incidencia relativa de 14 episodios por 100 pacientes/mes. El promedio de edad del primer episodio fue de 3,7 meses (DE: 1,5). La incidencia de BS recurrentes (asma) fue del 5,6%. El 11,6% de los pacientes precisó —al menos en una ocasión— acudir a urgencias; el 6,6% recibió tratamiento corticoideo oral, el 4% requirió ingreso hospitalario y el 0,6% requirió traslado a la UCI pediátrica (fig. 2).

Tabla 3 Características basales de la población y descripción de los distintos factores de riesgo según la existencia de bronquitis sibilantes

Factor de riesgo	Total n (%)	Ausencia de bronquitis sibilantes n (%)	Al menos un episodio n (%)
Factores perinatales			
Sexo			
Femenino	299 (46,8)	244 (39,4)	55 (8,9)
Masculino	321 (51,8)	219 (35,3)	102 (16,5)
Edad gestacional (semanas)			
< 37	54 (8,7)	39 (6,3)	15 (2,4)
37–40	430 (69,4)	316 (51,0)	114 (18,4)
> 40	136 (21,9)	108 (17,4)	28 (4,5)
Peso al nacimiento (gramos)			
< 2.500	43 (6,9)	33 (5,3)	10 (1,6)
2.500–3.500	403 (65,0)	302 (48,7)	101 (16,3)
> 3500	174 (28,1)	128 (20,6)	46 (7,4)
Trimestre de nacimiento			
Enero-marzo	120 (19,4)	104 (16,8)	16 (2,6)
Abril-junio	153 (24,6)	128 (20,6)	25 (4,0)
Julio-septiembre	194 (31,3)	117 (18,9)	77 (12,4)
Octubre-diciembre	153 (24,7)	114 (18,4)	39 (6,3)
Lactancia materna \geq 3 meses			
No	330 (53,2)	231 (37,3)	99 (15,9)
Sí	290 (46,8)	231 (37,3)	59 (9,5)
Factores sociales			
Edad de la madre (años)			
< 20	27 (4,4)	18 (2,9)	9 (1,5)
20–24	84 (13,5)	66 (10,6)	18 (2,9)
> 24	509 (82,1)	379 (61,1)	130 (21,0)
Nivel de estudios padres			
Universitarios	166 (26,8)	135 (21,8)	31 (5,0)
Secundarios	231 (37,3)	173 (27,9)	58 (9,4)
Primarios	196 (31,6)	140 (22,6)	56 (9,0)
Sin estudios	27 (4,4)	15 (2,4)	12 (1,9)
Hijo de inmigrantes			
No	464 (74,8)	342 (55,2)	122 (19,7)
Sí	156 (25,2)	121 (19,5)	35 (5,6)
Hermanos mayores			
No	341 (55,0)	285 (46,0)	56 (9,0)
Sí	279 (45,0)	178 (28,7)	101 (16,3)
Factores medioambientales			
Tabaquismo durante el embarazo			
No	476 (76,8)	358 (57,7)	118 (19,0)
Sí	144 (23,2)	105 (16,9)	39 (6,3)
Exposición a tabaco*			
No	255 (43,3)	203 (34,5)	52 (8,8)
Sí	334 (56,7)	238 (40,4)	96 (16,3)
Mascotas en domicilio			
No	425 (73,8)	321 (55,7)	104 (18,1)
Sí	151 (26,2)	113 (19,6)	38 (6,6)
Antecedentes familiares			
Asma en la madre			
No	571 (92,1)	430 (69,4)	141 (22,7)
Sí	49 (7,9)	33 (5,3)	16 (2,6)
Asma en el padre			
No	588 (94,8)	438 (70,6)	150 (24,2)
Sí	32 (5,2)	25 (4,0)	7 (1,1)

Tabla 3 (continuación)

Factor de riesgo	Total n (%)	Ausencia de bronquitis sibilantes n (%)	Al menos un episodio n (%)
Asma en hermanos			
No	541 (87,1)	420 (67,7)	121 (19,4)
Sí	79 (12,9)	43 (6,9)	36 (6,0)
Atopia en la madre			
No	557 (89,8)	423 (68,2)	134 (21,6)
Sí	63 (10,2)	40 (6,5)	23 (3,7)
Atopia en el padre			
No	538 (86,8)	396 (63,9)	142 (22,9)
Sí	82 (13,2)	67 (10,8)	15 (2,4)
Atopia en hermanos			
No	589 (95,0)	443 (71,5)	146 (23,5)
Sí	31 (5,0)	20 (3,2)	11 (1,8)
Datos de atopia en el niño			
Dermatitis atópica			
No	536 (91,3)	405 (69,4)	131 (22,3)
Sí	51 (8,7)	35 (6,0)	16 (2,7)

*Puntuó como “Sí” cualquier tipo de exposición al tabaco, ya sea durante la gestación o posnatal.

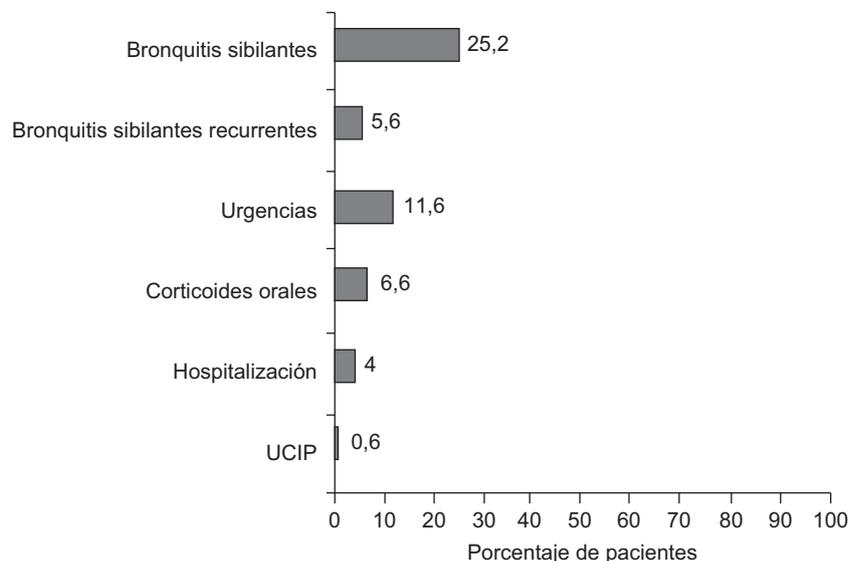


Figura 2 Incidencia acumulada de bronquitis sibilantes y de la necesidad de asistencia sanitaria (visitas a urgencias, tratamiento con corticoides orales, hospitalización e ingresos en UCIP), en relación con éstas, en los primeros 6 meses de vida.

Análisis bivariante

Los resultados quedan resumidos en la [tabla 4](#), y expresan el riesgo relativo (RR) de cada factor de riesgo sobre la categoría de referencia con su intervalo de confianza (IC) del 95%. Según este análisis, se comportan como factores de riesgo de BS el sexo masculino, la menor edad gestacional, el nacimiento en el tercer y cuarto trimestre del año, el menor nivel de estudios de los padres, la existencia de hermanos mayores, el antecedente de asma en éstos y de atopia en la madre y la exposición al tabaco; se comporta como factor protector la lactancia materna durante un período igual o superior a 3 meses.

Análisis multivariante

En la [tabla 5](#) se exponen las variables incluidas en el modelo final. Algunos factores, como la edad materna, el peso al nacimiento y el tabaquismo durante el embarazo se han tenido en cuenta en el análisis multivariante por cuestiones teóricas, aunque resultaran ser no significativos en el análisis bivariante.

Dada la colinealidad entre los factores “existencia de hermanos mayores” y “asma en los hermanos”, se analizaron junto con el 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 seleccionado.

Tabla 4 Factores de riesgo de bronquitis sibilantes (al menos un episodio) en los primeros 6 meses de vida. Análisis bivariante

Factor de riesgo	n	RR de bronquitis sibilantes	IC del 95%	p
Factores perinatales				
Sexo	620			
Femenino		1	Referencia	
Masculino		2,0	1,5–2,9	<0,001
Edad gestacional	620	1,1	1,0–1,2	<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	1,0	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
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	
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

Tabla 4 (continuación)

Factor de riesgo	n	RR de bronquitis sibilantes	IC del 95%	p
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

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Tabla 5 Factores de riesgo de bronquitis sibilantes (al menos un episodio) en los primeros 6 meses de vida. Análisis multivariante

Factor de riesgo	n	RR de bronquitis sibilantes	IC del 95%	p
Factores perinatales	587			
Sexo				
Femenino		1	Referencia	
Masculino		2,1	1,5–2,9	<0,001
Edad gestacional		1,1	1,0–1,2	<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		1,0	1,0–1,1	<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

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Según este análisis, y teniendo en cuenta los distintos factores de confusión, se comportan como factores de riesgo de BS el sexo masculino, la menor edad gestacional, el nacimiento en el tercer y cuarto trimestre del año, la menor edad materna, la existencia de hermanos

mayores, la exposición al tabaco y el antecedente de asma en la madre; se comportan como factores protectores la lactancia materna durante un período igual o superior a 3 meses y el origen inmigrante de los padres.

Discusión

La incidencia acumulada de BS en los primeros 6 meses de vida en nuestra población es algo superior a la reflejada en otros estudios prospectivos. El estudio ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), llevado a cabo en Bristol (Reino Unido), estableció una incidencia a los 6 meses de vida del 21,5%⁷. Martindale et al siguieron a una cohorte de RN en Aberdeen (Escocia), y en este caso la incidencia fue del 19,1%⁸. En el estudio de Verhulst et al, realizado en Wilrijk (Bélgica), el 18,4% de los niños presentó al menos un episodio de BS en los primeros 6 meses de vida⁹. Los valores más bajos a esta edad son los publicados por Henderson et al, procedentes de un estudio realizado en 2 poblaciones de la República Checa, en el que la incidencia fue del 10,3%¹⁰.

Nuestras cifras superan incluso a las observadas en algunos trabajos en los que el punto de corte se estableció en el primer 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 BS en los primeros 12 meses, mientras que el 5,3% había presentado 3 o más episodios¹¹, cifra que se asemeja bastante a la observada en nuestra población a los 6 meses. La incidencia de bronquiolitis en el primer año de vida en la cohorte de Tucson fue del 19,6%¹², mientras que en el estudio de Verhulst et al el 23,5% de los niños había presentado algún episodio de sibilancias en el mismo período⁹. En nuestro medio disponemos de los datos del estudio AMICS (Asthma Multicenter International Cohort Study)¹³, en el que la incidencia acumulada de BS en el primer año de vida fue del 28% en Barcelona y del 24% en Menorca. Por otro lado, la prevalencia de episodios de sibilancias en el lactante según los primeros datos del Estudio Internacional de las Sibilancias en el Lactante oscila entre el 28,7% en Valencia y el 39,1% en Cartagena. Si se trata de sibilancias recurrentes (3 o más episodios), las cifras más bajas vuelven a registrarse en Valencia (12,1%) y las más altas en Bilbao (18,6%). En lo que respecta a visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, Valencia alcanza las cifras más altas, con una prevalencia del 21,4 y el 5,4% respectivamente¹⁴.

Diversos autores han señalado el tabaquismo materno durante el embarazo como factor de riesgo de BS en los primeros años de vida¹⁵⁻¹⁹, aunque en este estudio no se ha observado esa asociación. Dado que la información sobre el tabaquismo 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. Aun asumiendo que los cuestionarios sobre tabaquismo se ajustan bastante a la realidad²⁰, 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 o el niño. En cualquier caso, la variable "exposición al tabaco", que tiene en cuenta tanto el tabaquismo prenatal como el posnatal en la madre o el padre, aumentó de forma significativa el riesgo de BS en comparación con la nula exposición.

La falta de asociación entre el peso al nacimiento y los episodios de sibilancias en los primeros 6 meses de vida se ha descrito en otros estudios, aunque para el caso de las sibilancias de inicio tardío (pasados los 6 meses) el riesgo es

mayor en los niños con menor peso al nacer⁸. Linnenberg et al hallaron una mayor incidencia de BS en niños de bajo peso durante los primeros 18 meses de vida, independientemente de la edad de inicio²¹. En cambio, Taveras et al no apreciaron ninguna relación entre este antecedente y la aparición de BS durante los 2 primeros años de vida²². Al margen de estas discrepancias, hay que señalar que sólo el 7% de los niños de nuestra muestra tuvo un peso al nacimiento menor de 2.500 g. Por eso 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 sibilancias se basan en poblaciones de edad gestacional y peso muy inferiores a los de nuestro estudio²³⁻²⁷.

Algunos factores de riesgo, como la edad materna, el antecedente de asma materno y el origen inmigrante, no asociados a la aparición de BS en el análisis bivalente, pasan a formar parte del modelo multivariante. En el caso de la edad de la madre, se comportaron como factores de confusión la existencia de hermanos mayores y el origen inmigrante. 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 el resto. Dado que el riesgo de BS fue 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, la edad materna se comporta como un factor protector independiente sobre la aparición de BS, como han señalado otros autores²⁸. En cuanto al antecedente de asma en la madre, la existencia de hermanos mayores vuelve a actuar como principal factor de confusión. Se ha dado la circunstancia de 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 bivalente por el efecto protector derivado de la ausencia de hermanos mayores.

Hay que destacar el efecto protector que supone ser hijo de inmigrante sobre la aparición de BS, después de ajustar según distintos factores como la lactancia materna, la existencia de hermanos mayores, la edad de la madre y el nivel educacional. Migliore et al también observaron una menor incidencia de bronquitis en los 2 primeros años de vida en los niños italianos hijos de padres inmigrantes, sin una explicación clara que justificara este hallazgo²⁹. Cabría pensar en la posible influencia de determinados factores relacionados con el estilo de vida o factores genéticos que actuarían como protectores frente a las sibilancias. En este sentido, debemos señalar que la mayor parte de los inmigrantes de nuestro estudio proceden de Europa del Este, cuyos países presentan una menor prevalencia de asma⁴. En cualquier caso, hubiera sido interesante disponer de estudios de función pulmonar al nacimiento, con el fin de detectar posibles diferencias entre niños de una u otra procedencia.

El nivel educacional ha quedado descartado del modelo final. 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 de riesgo independientes de BS y su participación es mayor

conforme disminuye el nivel educacional. Tras ajustar por estas variables, el efecto del nivel educacional sobre la aparición de BS desaparece y su inclusión en el modelo final no aumenta la capacidad predictiva de éste.

El antecedente de atopía en la madre queda excluido debido al efecto de confusión generado por el trimestre de nacimiento. Casualmente, la proporción de niños nacidos en el trimestre de mayor riesgo —el tercero—, fue mucho mayor en los hijos de madres con antecedentes de atopía, lo que hace que exista una asociación espuria entre este antecedente y la aparición de BS.

También quedan descartados el antecedente de asma y atopía en el padre, la atopía en los hermanos y la existencia de dermatitis atópica en el niño, lo que estaría en concordancia con lo que han observado autores como Linnenberg et al²¹.

El resto de los factores que forman parte del modelo final —sexo masculino, tiempo de lactancia materna, existencia de hermanos mayores, trimestre de nacimiento y edad gestacional— coinciden con los ya señalados en anteriores publicaciones⁶⁻¹².

En conclusión, hemos detectado una alta incidencia de BS en los primeros 6 meses de vida, que supera la de otras poblaciones europeas. Los factores de riesgo independientes para la aparición de BS son el sexo masculino, la menor edad gestacional, el nacimiento en el tercer y cuarto trimestre del año, la menor edad materna, la existencia de hermanos mayores, la exposición al tabaco y el antecedente de asma en la madre. Los factores protectores son la lactancia materna durante un período igual o superior a 3 meses y el origen inmigrante de los padres. El riesgo más alto corresponde a la existencia de hermanos mayores y al nacimiento en el tercer trimestre del año, lo que refleja el importante papel de las infecciones víricas como desencadenante de las BS a estas edades. Es objeto de futuros análisis averiguar la influencia de éstos y otros factores sobre el riesgo de BS en edades posteriores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Proyecto financiado por el Departamento de Salud de Alzira (Becas 2007) y por la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (Premios GSK, 2007).

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento por la colaboración en la recogida de información a M. Alias Escribano, P. Gil Pla y L. Navarro Portillo, y por el diseño de las bases de datos a D. Cuesta Peredo.

Bibliografía

- García-Marcos L, Blanco A, García G, Guillén-Grima F, González C, Carvajal I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7.
- Brand PLP, 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;32:1096-110.
- 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.
- Anonymous. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12:315-35.
- Díaz 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 [Epub ahead of print].
- 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.
- 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;30:1473-84.
- 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.
- 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;45:828-32.
- 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;18:323-9.
- 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.
- 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.
- 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;170:273-8.
- García-Marcos L, Sánchez-Solis M, Bosch V. Epidemiología e historia natural de las sibilancias en el lactante. En: Villa JR, editor. *Sibilancias en el lactante 2009*. Madrid: Luzán 5, S.A de Ediciones; 2009. p. 11-26.
- 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.
- 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;145:1129-35.
- 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.
- Cano A, Pérez I, García J, Casas P. Tobacco, infant feeding, and wheezing in the first three years of life. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:541-7.

19. Cano J, Zabaleta C, De la Torre E, Yep GA, Melendi JM, Sánchez M. Pre and postnatal tobacco exposure and bronchiolitis. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:115–20.
20. 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;84:1086–93.
21. 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;117:184–9.
22. Taveras EM, Camargo Jr CA, 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;41:643–8.
23. Greenough A, Maconochie I, Yuksel B. Recurrent respiratory symptoms in the first year of life following preterm delivery. *J Perinat Med*. 1990;18:489–94.
24. 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;121:878–84 e6.
25. Yuksel B, Greenough A, Green S. Lung function abnormalities at 6 months of age after neonatal intensive care. *Arch Dis Child*. 1991;66:472–6.
26. 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;152:1872–8.
27. Bowman E, Yu VY. Continuing morbidity in extremely low birthweight infants. *Early Hum Dev*. 1988;18:165–74.
28. Martínez 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.
29. 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.