



Original

Relación entre las infecciones respiratorias de vías bajas durante el primer año de vida y el desarrollo de asma y sibilancias en niños

Carme Puig^a, Bibiana Fríguls^a, Mario Gómez^a, Óscar García-Algar^{a,*}, Jordi Sunyer^b y Oriol Vall^a

^a Unitat de Recerca Infància i Entorn (URIE), Servicio de Pediatría, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL), Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2010

Aceptado el 2 de julio de 2010

Palabras clave:

Infecciones respiratorias de vías bajas

Asma

Sibilancias

Infancia

Cohorte

RESUMEN

Introducción: En la relación entre las infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) y el desarrollo de asma y sibilancias durante la infancia, existen pocos datos con diseños prospectivos, de cohorte, desde el nacimiento y con población no seleccionada. El objetivo es determinar la prevalencia de asma y sibilancias recurrentes en la infancia, y establecer el efecto de las IRVB durante el primer año de vida.

Pacientes y métodos: Cohorte poblacional de 487 recién nacidos en el Hospital del Mar, Barcelona, con seguimiento hasta los 6 años de edad. Como variables dependientes se han estudiado: presencia de asma y sibilancias; como variables independientes: IRVB ocurridas en el primer año de vida y diversas covariables como prematuridad, peso al nacer, antecedentes maternos de asma y atopia, lactancia materna y exposición prenatal al tabaco.

Resultados: La prevalencia de asma a los 6 años fue del 9,3%. Las variables asociadas al desarrollo de asma son: IRVB, ser prematuro, tener madre atópica y haber tomado lactancia artificial. Las IRVB en el primer año de vida también son un factor de riesgo relacionadas con las sibilancias recurrentes precoces y las sibilancias persistentes.

Conclusiones: Los resultados confirman que las IRVB durante el primer año de vida están relacionadas con el diagnóstico de asma y con los fenotipos clínicos de sibilancias precoces y de sibilancias persistentes. Estos resultados concuerdan con el concepto de que las IRVB producidas en un período crítico del desarrollo, como los primeros años de vida, tienen un papel importante en la aparición posterior de asma y de sibilancias recurrentes.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Relationship between Lower Respiratory Tract Infections in the First Year of Life and the Development of Asthma and Wheezing in Children

ABSTRACT

Introduction: There is limited knowledge on the relationship between lower respiratory tract infections (LRTI) and asthma and wheezing during infancy, as there are few studies with prospective design, birth cohort and in non selected population. The objectives of the present study were to determine the prevalence of asthma and recurrent wheezing in childhood and to analyse the relationship between LTRI during the first year of life and the development of asthma and/or wheezing in childhood.

Patients and Methods: Prospective birth cohort study conducted in the Hospital del Mar (Barcelona). We recruited 487 children, followed up from the pregnancy to the 6th year of life. As outcomes we studied: the presence of asthma and wheezing. As independent variables we studied: LTRI occurring during the first year of life, and some covariables including, among others: prematurity, birth weight, maternal history of asthma and atopy, breastfeeding, prenatal exposure to tobacco.

Results: The asthma prevalence at 6 year of age was 9.3%. The variables associated with the development of asthma were LTRI, prematurity, atopic mother and formula breastfeeding. LTRI during the first year of life were also related with early recurrent wheezing and persistent wheezing.

Conclusions: Our results confirm that LTRI during the first year of life are related to the diagnosis of asthma and with the clinical phenotypes of early wheezing and persistent wheezing. These results are in accordance with the concept that LTRI occurring during a critical period of development, as are the first years of life, have an important role on in the later development of asthma and recurrent wheezing.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Low respiratory tract infections

Asthma

Wheezing

Childhood

Cohort

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 90458@imas.imim.es (O. García-Algar).

Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en los niños y su prevalencia está aumentando en los últimos años¹, aunque las razones de este incremento no son concluyentes. En torno al asma pediátrico hay que tener también en cuenta la morbilidad asociada, la carga sanitaria, social y familiar, además de su posible relación con enfermedades respiratorias crónicas en la edad adulta.

El estudio del asma comporta una gran complejidad. La propia definición clínica de asma no es fácil, ya que puede manifestarse a cualquier edad, con un rango de fenotipos variado, con crisis más o menos graves y también con remisiones y agudizaciones. Asimismo, las sibilancias son una de las principales manifestaciones clínicas del asma, frecuentes en los niños menores de 3 años, generando una heterogeneidad clínica considerable. Sin embargo, algunos grupos de expertos han agrupado la presentación de sibilancias en la infancia en unas pocas categorías fenotípicas: sibilantes precoces, tardíos y persistentes. Según estas primeras definiciones fenotípicas de Martínez et al², el asma no se clasifica en función exclusivamente de la edad de inicio, sino de acuerdo con la presentación de sibilancias en el curso de la infancia.

Además, su etiología es multifactorial, en la que distintos genes parecen estar implicados en la respuesta de los sistemas respiratorio e inmunológico, con el añadido de que esta susceptibilidad genética puede verse afectada por multitud de factores ambientales y hábitos de vida. Estudios recientes indican que los factores ambientales, especialmente aquellos que tienen lugar en los primeros años de la vida, podrían tener un papel importante en el desarrollo estructural o del sistema inmunitario. En este sentido, la exposición a diferentes factores y alérgenos, además de determinadas infecciones, podrían propiciar una mayor probabilidad de alergias o asma.

La mayoría de las infecciones respiratorias durante la infancia afectan a las vías respiratorias altas, aunque no es despreciable la incidencia de las infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) como bronquitis, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis o neumonías. En los países desarrollados, las IRVB se presentan entre un 20% y 39% de la población infantil^{3,4}. Datos epidemiológicos indican que las infecciones respiratorias se relacionan con la posterior aparición de asma. Por ejemplo, los niños con asma presentaron una media de 2,5 episodios de IRVB cada año mientras que los otros niños sólo presentaron un sólo episodio, y además en torno al 70% de los episodios de IRVB antes de los 3 años se puede demostrar la presencia de virus respiratorios⁵. La relación temporal entre las infecciones respiratorias víricas y los procesos respiratorios acompañados de sibilancias en niños, también está establecida a través de estudios microbiológicos y serológicos sobre los virus más frecuentes (por ejemplo, VRS, rinovirus, metapneumovirus, bocavirus, virus *parainfluenza*, virus *influenza*)⁶⁻⁹. Otros estudios indican que la incidencia de crisis asmáticas asociadas a infecciones víricas está entre el 24% y el 54%^{10,11}.

Sin embargo, en el estudio de la relación entre las IRVB y el desarrollo de asma y sibilancias durante la infancia, existen pocos datos epidemiológicos con diseños prospectivos, es decir, de cohorte desde el nacimiento y con población no seleccionada por antecedentes familiares de asma/atopia o haber sido atendidas en medio hospitalario. La identificación de los factores de riesgo, en población general, de presentar asma en la infancia y su relación con los fenotipos clínicos descritos puede permitir un mejor tratamiento del cuadro clínico agudo y la utilización de medidas preventivas a largo plazo, tanto farmacológicas como ambientales.

El objetivo del presente estudio es determinar en nuestra población la prevalencia de asma y sibilancias en el niño. Además, se estudia la influencia de las IRVB durante el primer año de vida

como factor de riesgo en el desarrollo de asma y sibilancias a lo largo de la infancia.

Métodos

Se reclutaron 487 niños de la zona de influencia del Hospital del Mar (Barcelona) entre 1996 y 1998, que fueron seguidos desde el nacimiento hasta el 6.º año de vida. Este grupo de niños formaba parte de una de las cohortes incluidas en el Asthma Multicenter Cohort Study (AMICS) que englobaba 4 localizaciones geográficas distintas: Ashford (Reino Unido), Barcelona y Menorca (España) y Munich (Alemania). La cohorte de seguimiento es la misma descrita previamente¹². El estudio obtuvo la aprobación del Comité Ético de investigación clínica del hospital y los padres firmaron el consentimiento informado.

Asma y sibilancias

El diagnóstico de asma se estableció clínicamente a partir de la respuesta afirmativa a la pregunta «¿algún médico le ha dicho alguna vez que su hijo tenía asma?». El diagnóstico de sibilancia se estableció a partir de la respuesta afirmativa a la pregunta «¿algún médico le ha dicho alguna vez que su hijo tenía sibilantes o pitos en el pecho?». Esta información se obtuvo anualmente a través de cuestionarios validados, que incluían preguntas del International Study of Asthma and Allergy in Children (ISAAC)¹³. A cada niño se le asignó un fenotipo de sibilancias como los propuestos por Martínez et al²: nunca presentó sibilancias, sibilancias precoces y transitorias (el primer episodio se inicia antes del primer año y no refiere nuevos episodios después de los 3 años), sibilancias tardías (el primer episodio se inicia a partir de los 3 años de edad) y sibilancias persistentes (el primer episodio se inicia antes de los 3 años y sigue presentando a los 6 años de edad).

Infecciones respiratorias de vías bajas

El seguimiento activo de las IRVB se realizó durante el primer año de vida, siguiendo el siguiente protocolo de actuación: al día siguiente al parto los padres eran informados sobre los procesos respiratorios de vías bajas y los síntomas que debían notificar si los identificaban en su hijo; se facilitó un teléfono de contacto atendido por un contestador automático las 24 h del día; el personal investigador contactaba con los padres para realizar una visita domiciliaria, entre las 24 y las 48 h del inicio de los síntomas; la llamada era registrada como «no IRVB» o «sí IRVB» según si cumplían criterio de IRVB; en el domicilio, se procedía a la exploración clínica estandarizada, la confirmación del diagnóstico, la realización de un cuestionario sobre morbilidad respiratoria y la recogida de una muestra de moco nasofaríngeo. Además, para evitar pérdidas de procesos respiratorios de interés se realizaba una llamada telefónica mensual a las familias para verificar que en los últimos días no había habido síntomas y para reforzar el protocolo de actuación.

Las IRVB diagnosticadas, según las características clínicas definidas por Denny y Clyde¹⁴, fueron laringotraqueobronquitis, bronquitis, bronquiolitis y neumonía, además de IRVB inespecífica cuando aquel proceso no se podía clasificar en alguna de las anteriores categorías.

La técnica de recogida de la muestra de moco nasofaríngeo, las técnicas de identificación virológica que se aplicaron y los resultados obtenidos de estas muestras están ampliamente detallados en una publicación anterior¹⁵.

Covariables

Las variables obtenidas a través de cuestionario fueron:

Personales: sexo del recién nacido; prematuridad (< 37 semanas de gestación); peso al nacer (< 2.500, 2.500-4.000 y > 4.000 gramos); talla al nacer (< 50 y > 50 cm); pequeño para la edad gestacional (< percentil 10, según la edad gestacional); estación al nacer (invierno: diciembre-febrero; primavera: marzo-mayo; verano: junio-agosto; otoño: septiembre-noviembre); tipo de lactancia (materna o artificial); asistencia a la guardería en el primer año de vida; tomó antibióticos para cualquier proceso en el 1.º, 2.º y 3.º años de vida; tomó antibióticos para infecciones en el pecho en el 1.º, 2.º y 3.º años de vida.

Familiares: edad materna; país de procedencia de la madre; nivel socioeconómico (definido por la ocupación paterna y según la clasificación de 1990 del Registro General del Reino Unido (UK Registrar General's 1990); antecedentes de asma materna y paterna; antecedentes de atopia materna (cuando la madre refiere haber tenido rinitis y/o eccema); número de hermanos.

Ambientales del hogar: presencia de mascotas en casa en el 1.º y 4.º año.

Las determinaciones realizadas fueron:

Personales: inmunoglobulina E (IgE) total en sangre de cordón (Pharmacia CAP System low range FEIA, Pharmacia, Freiburg, Germany); IgE total en sangre del niño a los 4 años frente a Der p1 y Fel d1 (Pharmacia CAP System RAST-FEIA, Pharmacia, Freiburg, Germany); en ambos casos la IgE se definió como elevada cuando los niveles eran superiores a 0,35 UI/ml; pruebas cutáneas de alergia a los 6 años de edad frente a los alérgenos: Der p1, Der p2, Fel d1, pelo de perro, parietaria, gramíneas, polen de árboles y polen de hierbas (Prick Test LETI, Laboratorios LETI SL, España), la respuesta se consideró positiva cuando la reacción a alguno de los alérgenos fue superior a 3 mm; se midió el flujo espiratorio máximo (FEM) (MicroPeak, Micro Medical Ltd) antes y después del ejercicio, y la respuesta respiratoria al ejercicio se ha calculado como la variación del flujo espiratorio máximo FEM > 15% y > 20% (a los 16 min) después del ejercicio en comparación con el FEM previo al inicio de la prueba.

Familiares: IgE específica frente a Der p1 en sangre materna (Pharmacia CAP System RAST-FEIA, Pharmacia, Freiburg, Germany), la IgE se definió como elevada cuando los niveles eran superiores a 0,35 UI/ml.

Ambientales del hogar: cotinina en sangre de cordón y en de orina del niño al 4.º año mediante radioinmunoanálisis según el método descrito por Pichini y colaboradores¹⁶ (> 14 ng/ml distingue al recién nacido expuesto hijo de madre fumadora durante el embarazo); a los 6 meses de edad se analizaron muestras de polvo recogidas en las cunas de los recién nacidos y en el suelo del salón-comedor de su vivienda, para determinar mediante ELISA la concentración de aeroalérgenos (Der p1 y Fel d1)¹⁷ y se utilizaron las categorías de exposición sugeridas por Platts-Mills y de Weck¹⁸; también a los 6 meses se colocó, durante una semana en el salón-comedor, un monitor pasivo específico (Toyo Roshi NO2 filter badges, Tokio, Japan), para la determinación de la concentración de NO₂, siguiendo el método descrito por Yanagisawa y Nishimura¹⁹.

Análisis estadístico

Se determinó la prevalencia de asma y de los fenotipos de sibilancias en el 6.º año de vida, así como la frecuencia de las sibilancias (nunca, ocasional, siempre) en cada año de seguimiento. Se empleó la prueba de Chi-cuadrado para comparar las prevalencias entre los grupos de estudio y el test de Mantel-Haenzel para analizar las tendencias entre categorías. Se calculó la

odds ratio (OR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), mediante una regresión logística univariante para estimar la relación de las variables con diferencias estadísticamente significativas. Se realizaron modelos de regresión logística multivariante para valorar el efecto simultáneo entre las variables de estudio (diagnóstico de asma y fenotipos de sibilancias) y los factores de riesgo hallados en el análisis univariante. Cuando la variable de estudio fue el diagnóstico de asma a los 6 años de edad se utilizó el método por pasos hacia adelante (razón de verosimilitud), con entrada de las variables con $p < 0,10$ y salida con $p > 0,20$. Cuando la variable de estudio era alguno de los fenotipos de sibilancias, el método fue el multinominal. Para todos estos análisis multivariantes se incluyeron las variables que mostraran un valor de $p < 0,20$ en el análisis univariante. La significación estadística en estos modelos se basó en la razón de verosimilitud. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS (SPSS versión 16.0, SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU).

Resultados

Seguimiento de la cohorte

De los 487 recién nacidos incorporados al estudio se obtuvo información hasta el final del estudio de 368 niños (75,6%). Los motivos de abandono del estudio fueron la falta de teléfono de contacto actualizado y traslado del domicilio familiar fuera de Barcelona. Los niños que no finalizaron el estudio eran hijos de madres inmigrantes ($p < 0,001$), de madres menores de 29 años de edad ($p < 0,001$) y no tenían hermanos mayores ($p = 0,02$). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para los otros factores de riesgo (tabla 1).

Prevalencia de asma y sibilancias

La prevalencia de asma a los 6 años de edad, fue del 9,3%. De ellos, en 26 niños, de los que se dispone datos completos sobre asma, cabe destacar que 5 (19,2%) ya fueron diagnosticados de asma en el primer año de vida, mientras que el resto fueron diagnosticados a lo largo de los 6 años de vida. En la tabla 2 se detalla la frecuencia de sibilancias en los 12 últimos meses (nunca, ocasional o siempre), según el año en que se realizó la entrevista. Al final del estudio se disponía de información sobre la presencia de sibilancias en cada uno de los años de seguimiento en 368 niños y permitió clasificarlos en los diferentes fenotipos de sibilancias: 191 niños (51,9%) nunca presentaron sibilancias, 66 (17,9%) presentaron sibilancias precoces, 50 (13,6%) presentaron sibilancias tardías y 61 (16,6%) presentaron sibilancias persistentes.

Prevalencia de las IRVB

Un total de 149 niños (30,6%) presentaron alguna IRVB en el primer año de vida. El número de cuadros clínicos registrados fueron 207, dado que un mismo niño podía presentar más de una IRVB en el periodo de seguimiento. La distribución de IRVB fue la siguiente: IRVB inespecífica (11,0%), bronquitis (85,5%), laringotraqueobronquitis (5,0%), bronquiolitis (13,5%) y neumonía (10,0%). Se pudo recoger una muestra de moco nasofaríngeo en 99 niños. Un 50% de las IRVB con muestra de moco disponible fueron positivas a algunos de los virus respiratorios estudiados, siendo el más frecuente el VRS (41%).

Tabla 1
Datos de seguimiento de la cohorte (entrevista y muestras biológicas)

	N	Seguimiento				Valor de p
		No		Sí		
		n	%	n	%	
Enfermedades respiratorias de vías bajas						
IRVB seguimiento activo (sí)	487	31	29,5	118	33,1	ns
Cultivo vírico (positivo)	99	8	44,4	39	48,1	ns
VRS (positivo)	47	1	12,5	20	51,3	0,04
Características antropométricas al nacer						
Sexo (masculino)	457	53	51,5	191	54,0	ns
Prematuro (< 37 semanas)	450	7	6,9	28	8,0	ns
RNPEG (< percentil 10)	454	8	7,8	30	8,5	ns
Talla (< 50 cm)	417	48	53,9	169	51,5	ns
Peso al nacer						
< 2.500 g	455	8	7,8	31	8,8	ns
2.500–4.000 g		87	84,5	309	87,8	
> 4.000 g		8	7,8	12	3,4	
Estación						
Invierno	462	28	26,7	85	23,8	ns
Primavera		19	18,1	104	29,1	
Verano		32	30,5	87	24,4	
Otoño		26	24,8	81	22,7	
Datos sociodemográficos						
País nacimiento madre (no España)	462	50	47,6	59	16,5	< 0,001
Edad materna (< 29 años)	462	68	64,8	133	37,3	< 0,001
Nivel socioeconómico						
I–II	384	17	21,5	54	17,7	ns
III		47	59,5	194	63,6	
IV–V		15	19,0	57	18,7	
Antecedentes familiares de asma y atopia						
Asma materna (sí)	461	6	5,7	32	9,0	ns
Atopia materna (sí)	452	24	23,5	68	19,4	ns
Asma paterna (sí)	441	5	5,2	20	5,8	ns
IgE específica materna						
< 0,35 UI/ml	286	46	69,7	180	81,8	ns
0,35–0,70 UI/ml		2	3,0	8	3,6	
> 0,70 UI/ml		18	27,3	32	14,5	
Contagio infecciones por hermanos o guardería						
Hermanos mayores (sí)	449	40	40,0	186	53,3	0,02
Asistencia a la guardería 1.º año (sí)	392	16	21,3	61	19,2	ns
Lactancia materna y antibióticos						
Lactancia materna (sí)	392	58	77,3	244	77,0	ns
Lactancia materna (< 12 semanas)	297	27	49,1	55	44,6	ns
Ha tomado antibióticos 1.º año (sí)	385	42	58,3	201	64,2	ns
Ha tomado antibióticos 2.º año (sí)	245	25	69,4	140	67,0	ns
Ha tomado antibióticos 3.º año (sí)	170	13	56,5	108	73,5	ns
Ha tomado antibióticos enfermedad respiratoria vías bajas 1.º año (sí)	385	24	33,3	90	28,8	ns
Ha tomado antibióticos enfermedad respiratoria vías bajas 2.º año (sí)	245	13	36,1	51	24,4	ns
Ha tomado antibióticos enfermedad respiratoria vías bajas 3.º año (sí)	170	1	4,3	34	23,1	0,038
Exposición ambiental a aeroalérgenos e irritantes						
Fel d1 en polvo (> 1 µg/g de polvo)	358	12	17,1	62	21,5	ns
Fel d1 en polvo (> 8 µg/g de polvo)	358	5	7,1	20	6,9	ns
Der p1 en polvo (> 2 µg/g de polvo)	359	17	24,3	83	28,7	ns
Der p1 en polvo (> 10 µg/g de polvo)	359	4	5,7	28	9,7	ns
Niveles NO ₂ (> 45 ppb)	347	39	59,1	146	52,0	ns
Mascotas en casa 1.º año (sí)	391	23	30,7	117	37,0	ns
Cotina sangre cordón (> 14 ng/ml)	349	23	30,7	98	35,8	ns
Atopia en el niño						
IgE total sangre cordón (> 0,35 UI/ml)	399	31	35,2	98	31,5	ns

IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas; RNPEG: recién nacido pequeño para la edad gestacional; VRS: virus respiratorio sincitial; ns: no significativo; Nivel socioeconómico I: directivos y profesiones de 2.º y 3.º ciclos universitarios; II: profesiones de 1.º ciclo universitario y técnicos superiores; III: profesionales de gestión administrativa y financiera, y trabajadores por cuenta propia; IV: trabajadores manuales cualificados y semicualificados; V: trabajadores no cualificados.

Relación entre las IRVB y asma

El análisis univariante destaca como factores de riesgo para el desarrollo de asma a los 6 años de edad el haber sufrido IRVB en el primer año, ser prematuro, haber tomado antibióticos por IRVB

durante el 2.º año de vida, presencia de aeroalérgenos de epitelio de gato en el hogar y tener IgE específica frente a los ácaros en el 4.º año elevada. Sin embargo, el modelo final ajustado sólo confirma como factores de riesgo las IRVB, la prematuridad, ser hijo de madre atópica y haber recibido lactancia artificial (tabla 3).

Relación entre las IRVB y el fenotipo de sibilancias

Los niños que presentaron IRVB, eran de sexo masculino y habían tomado antibióticos para enfermedades respiratorias de vías bajas en los 2 primeros años de vida tuvieron mayor riesgo de presentar sibilancias precoces (tabla 4).

Tabla 2
Frecuencia de presentar sibilancias en los 12 últimos meses, según el año de la entrevista

	N	Nunca		Ocasional		Siempre	
		n	%	n	%	n	%
Sibilancias 1.º año	392	283	72,2	102	26,0	7	1,8
Sibilancias 2.º año	249	190	76,3	57	22,9	2	0,8
Sibilancias 3.º año	171	140	81,9	31	18,1	0	0,0
Sibilancias 4.º año	355	260	73,2	88	24,8	7	2,0
Sibilancias 6.º año	311	268	86,2	41	13,2	2	0,6

Los niños con sibilancias persistentes tuvieron IRVB, eran de sexo masculino, hijos de madres jóvenes (menores de 29 años) y habían tomado antibióticos para enfermedades respiratorias de vías bajas (tabla 5).

Sin embargo, no se halla ninguna relación entre las IRVB y el fenotipo de sibilancias tardías (tabla 6). Los datos sugieren que los niños que fueron prematuros, de madres inmigrantes, expuestos al humo ambiental de tabaco a los 4 años de edad, sensibilizados al epitelio de gato y a los ácaros del polvo, además de presentar pruebas cutáneas positivas y de haber tomado antibióticos (no solo para enfermedades respiratorias de vías bajas), fueron más propensos a desarrollar sibilancias tardías. No obstante, ninguna asociación se mantiene en el análisis multivariante.

Discusión

Este estudio se ha llevado a cabo con el fin identificar el efecto de las IRVB sobre el asma y las sibilancias, y controlar las

Tabla 3
Relación entre los factores de riesgo y asma

Asma Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
IRVB seguimiento activo (sí)	3,03	1,39-6,61	0,005	3,19	2,78-36,62	0,005
Prematuridad (< 37 semanas)	3,26	1,19-8,93	0,021	1,64	1,45-18,51	0,024
Ha tomado antibiótico para enfermedad respiratoria vías bajas en el 2.º año (sí)	3,28	1,11-9,65	0,031			
Fel d1 en polvo (> 8 µg/g polvo)	3,52	1,05-11,82	0,041			
IgE específica en el 4.º año a ácaros (> 0,35 UI/ml)	2,54	1,01-6,38	0,047			
Atopia materna				2,12	1,46-30,85	0,025
Lactancia artificial (sí)				1,05	1,18-9,30	0,035

IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas.

Tabla 4
Relación entre los factores de riesgo y sibilancias precoces

Sibilancias precoces Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
IRVB seguimiento activo (sí)	11,20	5,82-21,53	< 0,001	6,03	2,28-15,99	< 0,001
Sexo (masculino)	1,88	1,05-3,37	0,034	3,43	1,31-8,97	0,012
Ha tomado antibiótico 1.º año (sí)	2,46	1,25-4,83	0,009			
Ha tomado antibiótico enfermedad respiratoria vías bajas 1.º año (sí)	5,78	3,01-11,09	< 0,001	3,60	1,26-10,27	0,016
Ha tomado antibiótico enfermedad respiratoria vías bajas 2.º año (sí)	4,23	1,90-10,32	< 0,001	3,19	1,04-9,77	0,042

IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas.

Tabla 5
Relación entre los factores de riesgo y sibilancias persistentes

Sibilancias persistentes Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
IRVB seguimiento activo (sí)	6,30	3,32-11,96	< 0,001	3,59	1,12-11,51	0,031
Sexo (masculino)	2,26	1,22-4,15	0,009	4,99	1,54-16,17	0,007
Edad materna (< 29 años)	1,78	0,99-3,21	0,054	3,86	1,19-12,55	0,024
Asma materna (sí)	2,71	1,06-6,89	0,037			
Asma paterna (sí)	2,77	0,96-8,01	0,059			
Ha tomado antibiótico 2º año (sí)	2,58	1,12-5,94	0,026			
Ha tomado antibiótico enfermedad respiratoria vías bajas 1.º año (sí)	4,90	2,51-9,56	< 0,001	3,95	1,05-14,83	0,042
Ha tomado antibiótico enfermedad respiratoria vías bajas 2.º año (sí)	6,97	3,04-16,01	< 0,001	6,33	1,73-23,11	0,005
Ha tomado antibiótico enfermedad respiratoria vías bajas 3.º año (sí)	10,34	3,52-30,40	< 0,001			

IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas.

Tabla 6
Relación entre los factores de riesgo y sibilantes tardíos

Sibilantes tardíos Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
Prematuridad (< 37 semanas)	3,17	1,20-8,40	0,020			
País nacimiento madre (no España)	2,73	1,30-5,69	0,008			
Ha tomado antibiótico 2.º año (sí)	3,08	0,97-9,79	0,056			
Cotina en orina 4.º año (> 14 ng/ml)	2,01	1,02-3,96	0,043			
Prick test 6.º año (positivo)	2,69	1,26-5,71	0,010			
IgE específica 4.º año (0,35 UI/ml)	2,37	1,04-5,38	0,040			
IgE específica gato 4.º año (0,35 UI/ml)	5,47	0,88-33,97	0,068			
IgE específica ácaros 4.º año (0,35 UI/ml)	2,66	1,16-6,12	0,021			

numerosas covariables recogidas en diferentes momentos del seguimiento.

La prevalencia de asma obtenida es comparable a la de otros países mediterráneos pero menor respecto a los países anglosajones. En España, la prevalencia de asma a los 6 años oscila entre el 7% y el 13%, según los datos del estudio ISAAC-III de 2002¹³. Referente a la prevalencia de los fenotipos de sibilancias en niños menores de 6 años de edad, nuestros resultados son muy similares a los aportados por Martínez et al² en su cohorte infantil de Tucson.

Relación entre las IRVB con el diagnóstico de asma y el fenotipo de las sibilancias

Las IRVB presentaron una fuerte relación con el diagnóstico de asma a los 6 años de edad del niño, de acuerdo con los resultados de otros autores²⁰⁻²³. Además, este estudio aporta que los niños que presentaron los fenotipos de sibilancias precoces y persistentes también guardaban relación con las IRVB ocurridas en el primer año de vida. Sin embargo, no hallamos relación entre infecciones por VRS y asma, como señalan algunos estudios prospectivos^{24,25}. Seguramente, ello es debido al escaso número de muestras dado que sólo se hizo seguimiento activo de cuadros respiratorios en el primer año de vida.

Se han propuesto algunas hipótesis para explicar la relación entre IRVB y asma. La primera sugiere que las infecciones víricas podrían alterar el desarrollo de la respuesta inmunitaria o interferir en el desarrollo del patrón neumológico y la regulación del tono de las vías respiratorias. En esta línea, los virus serían agentes causales en el inicio del asma («direct causation»). Una segunda hipótesis indica que los virus sólo son desencadenantes de la obstrucción de las vías respiratorias en sujetos que ya tienen una alteración funcional o estructural previa de las vías aéreas o una susceptibilidad para desarrollar una respuesta inmunitaria que predispone a la obstrucción («reverse causation»). Diferentes estudios avalan este último enfoque porque los niños con antecedentes familiares de asma o de atopia presentan más IRVB que los niños sin antecedentes²⁰. La tercera y más reciente hipótesis, propuesta por Martínez²⁶, supone que la respuesta a los diferentes virus asociados al asma dependería de los antecedentes genéticos, de la exposición a otros factores ambientales y del grado de maduración de los sistemas respiratorio e inmunitario. Ello explicaría lo que se observa en la relación asma-virus: no hay sólo un patrón de respuesta y de secuelas a largo plazo.

Relación entre las covariables y el diagnóstico de asma a los 6 años

Además de las IRVB otras variables halladas de forma independiente como factores de riesgo son: la prematuridad, la lactancia artificial y la atopia materna. Diversos autores apuntan que la prematuridad causaría un desarrollo pulmonar reducido²⁷,

con una afectación del calibre de las vías respiratorias que generaría un aumento de sibilancias durante las infecciones respiratorias y a su vez incrementaría el diagnóstico de asma. Sin embargo, otros autores no han hallado esta asociación, argumentando que es difícil separar los efectos de la prematuridad, en sí, de los efectos asociados a la ventilación mecánica que algunos de estos niños necesitan en el período perinatal. Ante esta discrepancia, una revisión sistemática reciente del tema que incluye un metaanálisis²⁸ concluye que sí existe asociación, aunque débil.

En nuestro estudio la otra variable asociada al desarrollo de asma es la lactancia artificial, que coincide con los datos que aportan otros autores²⁹. La flora intestinal predominante de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos* en los niños que realizaron lactancia materna se ha considerado como beneficiosa para obtener una respuesta inmunitaria protectora frente a las alergias. Recientemente, Fredriksson y colaboradores³⁰ establecen una relación en U entre lactancia materna y asma, es decir, la menor prevalencia de asma se encuentra en los niños que lactaron entre 4 y 6 meses y la mayor presencia de síntomas respiratorios crónicos en los niños que lactaron entre 7 y 9 meses. Aunque los estudios epidemiológicos puedan aportar información contradictoria, la recomendación continúa siendo facilitar la lactancia materna por sus otros efectos beneficiosos demostrados sobre el desarrollo neurológico, la obesidad y la hipertensión.

Referente a la influencia de los antecedentes familiares de asma o atopia no existen aportaciones concluyentes. Hay estudios para los que el asma materna es un riesgo³¹ mientras que otros demuestran lo contrario³². En el nuestro, hay relación entre los niños diagnosticados de asma a los 6 años y los antecedentes atópicos de la madre. Según Ying et al³³ esta relación existe porque la respuesta local del epitelio respiratorio está alterada en los niños asmáticos.

Relación entre las covariables y las sibilancias

En varios estudios epidemiológicos se ha constatado el predominio del asma y la atopia en el sexo masculino antes de la pubertad. En este estudio no se puede confirmar esta relación en los niños diagnosticados de asma pero sí en los que presentaron sibilancias precoces y persistentes. Después de la pubertad para ser más frecuente entre las niñas. Algunos autores han determinado que el efecto se debe a que la testosterona es más antiinflamatorio que el estrógeno³⁴. Otros autores han encontrado que los niños tienen un menor desarrollo de las vías respiratorias en comparación al mayor desarrollo del volumen pulmonar; es lo que se ha denominado desarrollo pulmonar disínptico³⁵.

Recientemente, ha aumentado el interés por determinar si existe relación causal entre el uso de antibióticos y el desarrollo de asma o atopia. En nuestro estudio existe relación entre la toma

de antibióticos y los niños que presentaron sibilancias precoces y persistentes. Es verdad que una explicación referente a esta asociación podría ser atribuible a un sesgo de memoria. Los padres de los niños con asma o sibilantes de nuestro estudio estarían más predispuestos a recordar la exposición a determinados factores, entre ellos la toma de antibióticos, al haber un seguimiento muy exhaustivo. Esta asociación ha sido también confirmada por otros autores en un reciente metaanálisis³⁶. Resulta difícil explicar el posible mecanismo biológico subyacente. Si esta relación es causal, se ha barajado la posibilidad de que los antibióticos podrían aumentar el riesgo de desarrollar asma y atopía porque evitarían aquellas infecciones bacterianas que predispondrían a un desarrollo inmunitario hacia los linfocitos Th1³⁷. Otra posibilidad es que los antibióticos pudieran afectar a la flora intestinal, que también modula el sistema inmunitario.

En este estudio, los niños con sibilancias persistentes frecuentemente eran hijos de madres menores de 29 años, en comparación con los que nunca presentaron sibilancias. Está bien documentado que en las mujeres adolescentes algunos factores metabólicos y el nivel socioeconómico están asociados a unos peores efectos en el embarazo. Sin embargo, en nuestro estudio la edad materna es un factor de riesgo independiente de otros factores perinatales y sociodemográficos recogidos, por lo que no se puede desdeñar la posibilidad de que la edad materna fuese una probable variable confusora de algún otro indicador social aun no determinado.

Fortalezas y limitaciones del estudio

La validez de los resultados procedentes de esta cohorte estriba en que permite recoger información sobre factores de riesgo en edad temprana y aporta datos sobre la secuenciación de los eventos en la historia natural del asma y las sibilancias. Valora el papel de las IRVB en el primer año mediante un registro prospectivo y activo de las mismas, con el fin de evitar un sesgo de memoria de los padres. La tasa de seguimiento en el estudio es relativamente alta, dada la dificultad de fidelizar a los participantes en los estudios de cohorte. La distribución de las variables estudiadas son similares entre el grupo que abandonó el seguimiento y el que permaneció en el estudio, por lo que parece que las pérdidas no han introducido sesgo alguno de información relevante.

Es importante en este tipo de estudios el tamaño muestral del que se parte, dado que podría ser una limitación del mismo. En el nuestro, algunos de los factores asociados a asma o a los diferentes fenotipos de sibilancias tienen estimaciones de asociación con intervalos de confianza amplios, que revelan que el tamaño muestral no es suficiente para ser más preciso. Nuestros resultados podrían no ser generalizables por tratarse de una población mediterránea, con un componente de inmigración destacado y con una amplia exposición al humo de tabaco (hasta un 60% de los niños de la cohorte estaban expuestos al humo de tabaco a partir de la madre fumadora u otros familiares).

Finalmente, desde el punto de vista clínico y preventivo es importante poder llegar a tener el más amplio conocimiento de la patogenia de las IRVB y el desarrollo de asma o sibilancias con el objetivo final de poder evitar, o reducir en la medida de lo posible, su progresión. En este sentido, el estudio demuestra el papel de las IRVB durante el primer año en el desarrollo de asma y sibilancias en la infancia. Pero además, nuestros resultados sugieren que esta relación es compleja y que probablemente dependa de otros factores y mecanismos, por lo que hace necesarias más investigaciones.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en este estudio confirman que las IRVB que tienen lugar durante el primer año de vida están relacionadas con el diagnóstico de asma y con los fenotipos clínicos de sibilancias precoces y de sibilancias persistentes. Estos resultados concuerdan con el concepto de que las IRVB producidas en un período crítico del desarrollo, como son los primeros años de vida, tienen un papel importante en la aparición posterior de asma y de sibilancias.

Bibliografía

1. Castro-Rodríguez JA, García-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36:280-90.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ; The Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
3. 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;129:1232-46.
4. Forster J, Ihorst G, Rieger CHL, Stephan V, Frank HD, Gurth H, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRIDE study). *Eur J Pediatr*. 2004;163:709-16.
5. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM; Group Health Medical Associates. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *BMJ*. 1989;299:946-9.
6. Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lazaro P, Mejias A, Ramilo O. The Association between Respiratory Syncytial Virus Infection and the Development of Childhood Asthma: A Systematic Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:733-9.
7. Pérez S, Alfonso J, Amat A, Chofre L, Lucas E, Bou R. Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses de vida en una cohorte de Alzira (Valencia). *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:19-29.
8. Cilla G, Oñate E, Pérez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Pérez-Trallero E. Hospitalization rates for human metapneumovirus infection among 0- to 3-year-olds in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. *Epidemiol Infect*. 2009;137:66-72.
9. Cilla G, Oñate E, Pérez-Yarza EG, Nogués A, Pérez-Trallero E. Incidence of hospitalization due to pneumonia in children aged less than 3 years. *Open Infect Dis J*. 2009;3:27-30.
10. Cypcar D, Stark J, Lemanske Jr RF. The impact of respiratory infections on asthma. *Pediatr Clin North Am*. 1992;39:1259-76.
11. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000;106:1406-12.
12. Friguls B, García-Algar O, Puig C, Figueroa C, Sunyer J, Vall O. Exposición prenatal y posnatal al tabaco y síntomas respiratorios y alérgicos en los primeros años de vida. *Rch Bronconeumol*. 2009;45:585-90.
13. Carvajal I, García-Marcos L, Busquets R, Morales M, García de Andoain N, Batlles J; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:659-66.
14. Denny FW, Clyde Jr WA. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr*. 1986;108:635-46.
15. Puig C, Sunyer J, García O, Muñoz L, Pacifici R, Pichini S, et al. Incidence and risk factors of lower respiratory tract illness during infancy in a Mediterranean birth cohort. *Acta Paediatr*. 2008;97:1406-11.
16. Pichini S, Basagana XB, Pacifici R, Garcia O, Puig C, Vall O, et al. Cord serum cotinine as a biomarker of fetal exposure to cigarette smoke at the end of pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2000;108:1079-83.
17. Basagana X, Torrent M, Atkinson W, Puig C, Barnes M, Vall O, et al. Domestic aeroallergen levels in Barcelona and Menorca (Spain). *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:412-7.
18. Platts-Mills TAE, de Weck A. Dust mite allergens and asthma—a worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:416-27.
19. Yanagisawa Y, Nishimura H. Badge-type personal sampler for measurements of personal exposure to NO₂ and NO in ambient air. *Environment International*. 1982;8:235-42.
20. 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;322:390-5.
21. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:667-72.
22. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske Jr RF, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:108-19.
23. Ramsey CD, Gold DR, Litonjua AA, Sredl DL, Ryan L, Celedon JC. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:150-6.

24. Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, Larsen AM, Lysdal SH, Aaby P, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:131–7.
25. Mohapatra SS, Boyapalle S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:495–504.
26. Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:157–61.
27. Broughton S, Thomas MR, Marston L, Calvert SA, Marlow N, Peacock JL, et al. Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. *Arch Dis Child.* 2007;92:776–80.
28. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:823–30.
29. Van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003;58:833–43.
30. Fredriksson P, Jaakkola N, Jaakkola JJK. Breastfeeding and childhood asthma: a six-year population-based cohort study. *BMC Pediatrics.* 2007;7:39. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/39>.
31. Melen 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;34:839–44.
32. Ronmark E, Jonsson E, Platts-Mills T, Lundback B. Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children—report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy.* 1999;54:926–35.
33. Ying S, Humbert M, Barkans J, Corrigan CJ, Pfister R, Menz G, et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol.* 1997;158:3539–44.
34. Da Silva JA. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;876:102–17.
35. Hibbert M, Lannigan A, Raven J, Landau L, Phelan P. Gender differences in lung growth. *Pediatr Pulmonol.* 1995;19:129–34.
36. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, FitzGerald M, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2006;129:610–8.
37. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;98:279–85.