

**Universidad de Murcia**  
**Facultad de Ciencias de la Salud-Medicina**  
**Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y**  
**Ginecología**



**ESTUDIO DE LAS SIBILANCIAS EN LA**  
**INFANCIA EN CARTAGENA DESDE LA**  
**PERSPECTIVA DEL ESTUDIO**  
**INTERNACIONAL DE SIBILANCIAS EN**  
**LACTANTES**

**Mercedes Ramírez Hernández**

**Director**  
**Luis García-Marcos Álvarez**

## **AGRADECIMIENTOS.**

Quiero manifestar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido a que este trabajo se realizara y que han supuesto un gran apoyo durante su desarrollo:

Al Dr. Luis García-Marcos Álvarez, quien me dio la oportunidad de formar parte de un gran equipo y de hacer realidad un sueño.

A D<sup>a</sup> Virginia Pérez Fernández, compañera de fatigas y gran profesional, sin cuya colaboración en esa gran desconocida para mí: “la estadística”, no hubiera sido posible este trabajo.

A Antonela Martínez Torres, por ser un gran apoyo personal y profesional.

A María Sánchez Bahillo, porque siempre lo sabe todo.

A los Dres. Vicente Bosch Giménez y Manuel Sánchez Solís de Querol, por su constante estímulo de trabajo y superación.

A mi gran familia, que me ha transmitido siempre la ilusión por el trabajo bien hecho y la fuerza para lograrlo.

*“Hijo mío, la felicidad está hecha de pequeñas cosas: Un pequeño yate, una pequeña mansión, una pequeña fortuna...”*. Groucho Marx.

## **INDICE.**

1. JUSTIFICACION.....	7
2. OBJETIVOS.....	10
3. INTRODUCCION.....	12
3.1. EPIDEMIOLOGIA E HISTORIA NATURAL DE LAS SIBILANCIAS EN EL LACTANTE.....	13
3.1.1. Introducción.....	13
3.1.2. Prevalencia e incidencia de las sibilancias en el lactante.....	15
3.1.2.1. Prevalencia.....	15
3.1.2.2. Incidencia.....	23
3.1.3. Factores de riesgo del episodio agudo de sibilancias en el lactante.....	25
3.1.4. Fenotipos epidemiológicos de sibilancias en los primeros años de vida.....	27
3.1.4.1. Sibilancias transitorias.....	30
3.1.4.2. Sibilancias atópicas.....	34
3.1.4.3. Sibilancias persistentes no atópicas.....	39
3.1.5. Predicción del fenotipo epidemiológico en los primeros meses.....	43
3.1.6. Fenotipos clínicos de sibilancias en el lactante.....	45
3.1.6.1. Sibilancias episódicas (virales).....	45
3.1.6.2. Sibilancias asociadas a múltiples estímulos.....	46
3.2. EL ESTUDIO INTERNACIONAL DE ASMA Y ALERGIA EN LA INFANCIA (ISAAC) COMO ANTECEDENTE DEL EISL.....	48
3.2.1. Qué es.....	48
3.2.2. Fases del estudio.....	49
3.2.3. El observatorio del estudio ISAAC.....	51
3.3. EL ESTUDIO INTERNACIONAL DE SIBILANCIAS EN LACTANTES (EISL).....	52
3.3.1. Antecedentes científicos.....	52
3.3.2. Importancia del EISL.....	53
3.3.3. Definición.....	55
3.3.4. Objetivos.....	55
3.3.5. Metodología: bases y diseño del estudio.....	56
3.3.6. Resultados.....	57
4. MATERIAL Y METODOS.....	60
4.1. POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	61
4.2. DEFINICIONES.....	66
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	69
5. RESULTADOS.....	73
5.1. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA FASE I.....	74
5.2. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA FASE II.....	80
5.3. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES EN FUNCIÓN DE LA VARIABLE “EVOLUCIÓN DE SIBILANCIAS”.....	85
5.4. ANALISIS UNIVARIANTE. TABLAS DE CONTINGENCIA.....	87
5.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	94
5.5.1. Regresión Logística Multinomial.....	94
5.5.2. Regresión de Poisson Zero-inflated.....	96
6. DISCUSION.....	99
6.1. SIBILANCIAS REMITENTES.....	100
6.1.1. Sexo Masculino.....	100
6.1.2. Madre fumadora durante el embarazo.....	102
6.1.3. Asistencia a guardería en los doce primeros meses de vida.....	106
6.1.4. Presencia de moho en el domicilio.....	110
6.1.5. Tener resfriados en los tres primeros meses de vida.....	114

6.2. SIBILANCIAS INCIDENTES.....	123
6.2.1. Dermatitis.....	123
6.2.2. Infecciones en el embarazo.....	130
6.3. SIBILANCIAS PERSISTENTES.....	137
6.3.1. Asma en el padre.....	141
6.3.2. Resfriados en los tres primeros meses.....	143
6.3.3. Exposición prenatal al tabaco.....	144
6.3.4. Sexo Masculino.....	147
6.3.5. Prematuridad.....	149
6.3.6. Dermatitis.....	153
6.3.7. Tener al menos un hermano.....	157
6.4. FACTORES ASOCIADOS A LA PRECOCIDAD/RETRASO EN EL INICIO DE LAS SIBILANCIAS.....	159
6.4.1. Prematuridad.....	159
6.4.2. Resfriados en los primeros tres meses de vida.....	161
6.4.3. Presencia de moho en el domicilio.....	163
6.5. FACTORES ASOCIADOS AL HECHO DE TENER SIBILANCIAS.....	164
6.5.1. Madre fumadora durante el embarazo.....	165
6.5.2. Sexo masculino.....	169
6.5.3. Resfriado en los primeros tres meses de vida.....	169
6.5.4. Asistencia a guardería en los doce primeros meses de su vida y tener al menos un hermano.....	171
6.5.5. Asma en el padre.....	174
6.5.6. Presencia de moho en el domicilio.....	177
7. CONCLUSIONES.....	180
8. ANEXOS.....	183
8.1. ANEXO 1.....	184
8.2. ANEXO 2.....	189
8.3. ANEXO 3.....	192
9. BIBLIOGRAFIA.....	195

## **JUSTIFICACION.**

El asma, especialmente en la edad pediátrica, es probablemente un síndrome en el sentido clásico del término. Es decir, un trastorno caracterizado por síntomas y signos similares, pero de etiología no bien especificada. Resulta, por tanto, difícil enunciar una definición exacta de esta enfermedad.

Desde un punto de vista práctico, la definición más aconsejable puede ser la del III consenso Internacional Pediátrico, que define asma como la existencia de “sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes”. Esta definición es más adecuada para el lactante y preescolar, en los que en muy pocas ocasiones se puede aplicar una definición más restrictiva de asma<sup>1</sup>.

Las sibilancias recurrentes en la infancia juegan un papel importante en la morbilidad a esta edad, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. A pesar del gran impacto que produce en la sanidad pública, especialmente en países en vías de desarrollo, no existe información comparativa en relación a su prevalencia, principalmente durante el primer año de vida.

El Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) fue desarrollado para conocer y comparar la prevalencia de las sibilancias recurrentes (definidas como la presencia de 3 ó más episodios de sibilancias en el primer año de vida) en niños de Latinoamérica y España. Por otra parte, este estudio tiene, además, como objetivo examinar la severidad de las sibilancias y su relación con otras patologías respiratorias junto con sus potenciales factores de riesgo.



El EISL está principalmente fundamentado en la metodología del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC), un proyecto mundial de investigación sobre la prevalencia y factores de riesgo asociados a asma y enfermedades alérgicas en la infancia<sup>2</sup>.

Múltiples estudios han sido desarrollados para conocer los posibles factores de riesgo asociados a la aparición de las sibilancias. Gran parte de ellos coincide en el hecho de que la intervención temprana en niños susceptibles puede cambiar el curso evolutivo de la misma. En este sentido, el mayor conocimiento sobre estos factores y su asociación con los diferentes fenotipos de sibilancias podría ser de gran utilidad.

Con este trabajo hemos pretendido evaluar a una población de lactantes y observar el comportamiento de las sibilancias estableciendo diferentes fenotipos, así como los potenciales factores de riesgo/protección asociados.

## **2. OBJETIVOS.**

Existen muy pocos trabajos que nos proporcionen información sobre la prevalencia de las sibilancias recurrentes así como sobre su gravedad y factores de riesgo implicados. El desarrollo del EISL y los resultados de su primera fase suponen el punto de partida de nuestro estudio, que fue llevado a cabo con 4 objetivos principales:

- 1- Estudiar la evolución de las sibilancias en una población de lactantes de la comarca de Cartagena estableciendo los diferentes fenotipos de sibilancias;
- 2- Determinar los factores de riesgo/protección asociados a los diferentes fenotipos de sibilancias;
- 3- Evaluar las posibles diferencias/similitudes entre nuestros resultados con los obtenidos hasta ahora en las diferentes publicaciones referentes a este tema, en especial las del EISL e
- 4- Identificar aquellos factores que puedan influir en la aparición precoz o tardía de las sibilancias.

### **3. INTRODUCCION.**

### **3.1. EPIDEMIOLOGIA E HISTORIA NATURAL DE LAS SIBILANCIAS EN EL LACTANTE.**

#### 3.1.1. Introducción.

La epidemiología e historia natural de las sibilancias en el lactante es importante por 3 razones: primero que la inmensa mayoría de los niños con asma tienen un primer episodio de sibilancias antes de los tres años; segundo que los acontecimientos que se producen en las primeras semanas o meses de la vida, como la exposición a alérgenos a las infecciones virales o a determinados alimentos, pueden ser críticos para el desarrollo de asma posterior; y tercero que las sibilancias se presentan como diferentes fenotipos en las distintas edades y tienen diferentes características, factores de riesgo y pronósticos.

En la última década, los estudios de cohortes han contribuido en gran medida a comprender la naturaleza del asma infantil. Hay que tener en cuenta tres cosas: que las sibilancias pueden asociarse a diferentes fenotipos en diferentes etapas de la infancia; que la mayor parte del asma infantil comienza en la primera infancia; y finalmente que las exposiciones en edades tempranas pueden ser críticas para el desarrollo del asma en la infancia. En la primera década de la vida las sibilancias constituyen una condición heterogénea, de manera que coexisten distintos fenotipos de sibilancias en las diferentes edades presentando diferentes manifestaciones clínicas, factores de riesgo y pronóstico. En los primeros años las sibilancias aparecen generalmente asociadas a infecciones del tracto respiratorio inferior y suele ser una condición transitoria para la mayoría de los niños. Las sibilancias en los niños en edad escolar ocurren tanto en los asmáticos como en los no asmáticos.

Sobre los 11 años, la mayoría de los niños que presentan sibilancias tienen varios marcadores de asma, como sibilancias persistentes, sensibilización a neuroalergenos, reactividad del a vía aérea, aumento de los niveles de IgE e historia familiar de asma<sup>3</sup>.

Las sibilancias son un síntoma muy frecuente en la época del lactante. La variedad de respuestas del pulmón a las agresiones externas es, desde el punto de vista clínico, relativamente reducida. Dos de las que más típicas y generalizadas son la contracción del músculo liso y la inflamación de la mucosa bronquial. Ambas respuestas- puestas en marcha antes estímulos muy diversos- pueden producir sibilancias. No es extraño por tanto, que en un momento en el que la luz bronquial es muy estrecha, como en el lactante, las sibilancias sean un síntoma muy frecuente. Quizás no tan frecuente como describían Wilensky et al. En 1986, cuando en la ciudad de Ekron (Israel) encontraron una incidencia semestral del 72,7% en niños menores de 1 año<sup>4</sup>.

La primera pregunta que uno suele hacerse desde el punto de vista epidemiológico es: ¿Cuál es la frecuencia de la enfermedad? Si la frecuencia la referimos a un momento dado en el tiempo, entonces se habla de prevalencia. Por el contrario, si lo que nos interesa es saber el número de casos nuevos de sibilancias que se producen a lo largo de un período de tiempo determinado, entonces se aplica el término incidencia.

La primera parte de este apartado se dedicará a comentar la prevalencia e incidencia de las sibilancias en el lactante. La segunda se centrará en la historia natural de esta entidad clínica. Debe aclararse que en las siguientes líneas nos referiremos únicamente a las

sibilancias relacionadas con el asma, aún sabiendo que no todo lo que silba es asma y que, en ocasiones, enfermedades tales como la fibrosis quística o el síndrome de los cilios inmóviles cursan con este síntoma.

### 3.1.2. Prevalencia e incidencia de las sibilancias en el lactante.

#### *3.1.2.1. Prevalencia.*

Aunque hay numerosos estudios que ofrecen datos sobre la prevalencia de sibilancias en el lactante son mucho menos los que se han diseñado como estudios transversales. Desafortunadamente, no hay prácticamente ningún dato disponible en España. En el año 2002 se preguntó a una muestra de 2347 pediatras si tenía la impresión de que debían tratar cada vez a más niños con sibilancias, y más del 80% respondió que sí. Además, recordaban haber diagnosticado una mediana de 3 bronquiolitis durante el año anterior<sup>5</sup>.

En el “Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood” (ALSPAC)<sup>6</sup>, un estudio transversal poblacional realizado en varios distritos de Bristol (Reino Unido) con el objetivo de determinar la posible asociación del estatus socioeconómico, los factores de riesgo de comportamiento y la prevalencia de las sibilancias, en una muestra de 1954 lactantes, se encontró que a los 6 meses de vida el 21,5% había tenido sibilancias al menos en una ocasión desde el nacimiento. Estos niños habían nacido durante el año 1992.

Por esta misma época, en una cohorte americana se pretendía estudiar si las tasas de infecciones agudas del trato respiratorio inferior y de síntomas respiratorios crónicos diferían en función del estatus socioeconómico además de identificar los factores de riesgo que pudieran explicar cualquier diferencia en las tasas de la enfermedad y

que pudieran ser intervenidos. Se describe que la prevalencia de sibilancias durante el primer año de la vida es diferente según el estado socioeconómico de la familia: la prevalencia de síntomas frecuentes fue del 39% en los lactantes del grupo socioeconómico más bajo, 24% en los del grupo intermedio, y del 14% en los del grupo de mejor nivel. Aunque el estatus socioeconómico tiene influencia tanto en la incidencia de las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior como en la prevalencia de síntomas respiratorios persistentes, este impacto es mayor en estos últimos. La mayor parte del impacto del nivel socioeconómico puede ser explicado por factores relacionados con el ambiente del hogar y que pueden ser modificables: exposición al humo del tabaco, hacinamiento, estrés, bajo peso al nacer y alimentación con biberón). Por tanto los niños de estatus socioeconómico bajo son susceptibles de beneficiarse de las intervenciones dirigidas a reducir la exposición a los factores de riesgo para las enfermedades respiratorias<sup>7</sup>.

En un estudio más reciente en Brasil, el objetivo era investigar la prevalencia y los factores de riesgo de sufrir cuadros con sibilancias en la primera infancia. Se llevó a cabo una encuesta transversal basada en la población en un grupo de 1132 niños de entre 6 y 59 meses con objeto de obtener información sobre los antecedentes recientes de sibilancias (notificación de uno o más episodios de sibilancias en los 12 últimos meses) y sobre variables independientes relacionadas con características demográficas, socioeconómicas y ambientales, con el estado de la madre y la nutrición y con el estado de inmunización. La prevalencia de sibilancias durante el año anterior era del 12,5%. Las sibilancias recientes se habían asociado a ingresos per cápita bajos, una vivienda de calidad deficiente, la asistencia diurna, un bajo peso al nacer y la presencia de infección por helmintos intestinales. La gran



mayoría de los niños con sibilancias (93%) habían sido diagnosticados de asma<sup>8</sup>.

Durante mucho tiempo se ha considerado que los niños eran pequeños adultos, al menos en lo que respecta al asma. El hecho de que los bebés no respondieran a los broncodilatadores se asociaba a la mala prescripción de fármacos más que a una posible diferencia en el mecanismo de las sibilancias. Existe una importante evidencia de que las sibilancias en la temprana infancia tienen una base diferente al patrón común de asma infantil atópico en edad escolar y en edades posteriores. La cohorte de Tucson ha mostrado que las sibilancias en la infancia y la atopia no estén probablemente relacionadas causalmente. Un mejor conocimiento de la naturaleza de las enfermedades silbantes del tracto respiratorio inferior en preescolares podría constituir la clave para un cierto número de incógnitas clínicas y epidemiológicas<sup>9</sup>.

El término asma se ha usado de diferentes maneras: de forma general para describir cualquier obstrucción reversible al flujo aéreo y de forma más específica para implicar inflamación de la vía aérea atópica sintomática. Se han etiquetado de asma obstrucción variable al flujo aéreo en niños como resultado de diferentes procesos fisiopatológicos. En la práctica, las alteraciones que podríamos etiquetar de asma representan los efectos visibles de procesos dinámicos tanto en los individuos como en las poblaciones. El término asma podría ser válido si su uso tuviera implicaciones terapéuticas previsibles. El término asma es impreciso. Se refiere a un espectro de trastornos que normalmente manifiestan las características clínicas de sibilantes y/o obstrucción reversible al flujo aéreo. Al igual que otros trastornos de múltiple etiología, el término es un punto de partida diagnóstico.

Ciertos autores se muestran partidarios de conservar el término asma para todos los trastornos con sibilantes con la condición de que no existan implicaciones para el pronóstico a largo plazo o en la patología subyacente. Se propone, además, acompañarlo de una descripción de los síntomas asociados<sup>10</sup>. En un estudio realizado en Tucson, dada la creciente evidencia que las sibilancias durante la infancia son una condición heterogénea (asociadas a diferentes factores de riesgo y pronóstico), investigaron si la medida de labilidad de las vías respiratorias y de atopia podría ayudar a identificar diferentes fenotipos de asma durante la infancia. Identificaron tres fenotipos: “sibilancias transitorias tempranas” limitadas a los tres primeros años de vida y no relacionadas con hiperrespuesta bronquial; “sibilancias no atópicas” del niño asociadas con variabilidad en pico flujo espiratorio pero con test de metacolina negativo; y “sibilancias/asma IgE mediadas” con sibilantes persistentes a cualquier edad y con positividad en el test de metacolina, variabilidad en el pico flujo y marcadores de atopia<sup>9</sup>. Nos encontramos en un momento en el que los términos clásicos de “bronquitis disneizante”, “bronquitis silbante”, “bronquitis espástica”, etc. han consolidado su utilidad aunque cambiando de expresión hacia términos más sajones como “sibilancias transitorias” o “sibilancias virales” a medida que los diversos fenotipos de asma se han ido definiendo mejor<sup>9-11</sup>. Lo cierto es que la poca precisión de los términos ha podido añadir mucha confusión a la epidemiología de las sibilancias en estas edades. Datos relativamente actuales de Basora (Irak) indican que la prevalencia en niños de menos de 5 años en esa zona es del 16,3% en el área urbana y del 15% en el área rural. En Taiwán, en un pequeño grupo de niños menores de dos años, se observaron sibilancias en el 25% de ellos<sup>12</sup>.

Si son escasos los datos de prevalencia de estudios transversales, aún lo son menos los estudios repetidos que muestran la tendencia temporal. El único que conocemos se publicó en 2001, en el que consideraban que la investigación de los cambios en la prevalencia de los trastornos con sibilancias en niños preescolares podría aportar pistas importantes sobre los mecanismos subyacentes responsables del incremento en la prevalencia del asma en escolares. Incluyó a niños de menos de 5 años: 1650 en Abril de 1990 y 2600 en Abril de 1998. En el plazo de esos 8 años la prevalencia de sibilancias alguna vez en la vida había pasado del 16% al 29%; y la del último año del 12% al 25%. Hay que destacar que estos datos son de Leicestershire (Reino Unido) y quizás no puedan ser extrapolables a nuestro medio<sup>13</sup>.

Muchos estudios han mostrado un incremento en la prevalencia de asma en las últimas décadas, aunque el número de estudios que han comparado dos momentos diferentes en el tiempo utilizando la misma metodología es muy reducido. Las tendencias pueden estar influenciadas no solo por el uso de una metodología diferente, sino también por cambios en los criterios diagnósticos (sesgos de clasificación) o por el incremento en la atención a estos síntomas (sesgo de información). En una muestra de niños escolares de España de entre 6-7 años y de 13-14 años se realizaron estudios transversales repetidos utilizando el protocolo del estudio ISAAC. Aunque con grandes limitaciones, los datos del estudio ISAAC en niños de 6-7 años sobre la evolución de las sibilancias en algún momento de la vida, pueden dar una idea de lo que está pasando en España. Si aceptamos que buena parte de la sibilancias tienen su primer episodio en la época de la lactancia entonces la prevalencia de esas sibilancias expresa muy aproximadamente la prevalencia en lactantes en 1994 y 2002. En 1994 esta prevalencia era del 21% en niños y del 17,8% en niñas; en 2002 las

cifras fueron del 32,9% y del 26,2% respectivamente<sup>14</sup>. Es decir, ha habido un incremento considerable. Desafortunadamente no disponemos de datos respecto a la gravedad de los episodios. Sin embargo, en 2003 en el contexto del Programa de formación en Asma Infantil (PRASMI) se pidió a una muestra aleatoria de 245 pediatras de atención primaria que cada uno de ellos seleccionara a 5 niños de menos de 3 años con sibilancias (casos) y 5 controles sin sibilancias. Entre otras cosas, los pediatras dieron información sobre el número de sibilancias que el año anterior habían tenido los casos. Los resultados fueron: de 1 a 3 episodios, 50,5%; de 4 a 12 episodios, 44,8%; más de 12 episodios, 5%. A pesar de que este estudio no es un estudio de prevalencia, la distribución de frecuencia de sibilancias en el año anterior entre los casos probablemente refleja muy bien lo que ocurre en la población general de niños con sibilancias.

Recientemente se dispone de datos del “Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes” (EISL) en el que –en España- han participado centros en Bilbao, La Coruña, Cartagena, Valencia. En Europa también ha participado la ciudad de Zwolle (Holanda)<sup>15</sup>. Como puede verse en la tabla 1, todos los centros incluyeron alrededor de 1000 niños, que fueron reclutados en el momento de acudir a la vacunación de la vacuna tripe vírica a sus centros de salud correspondientes y se les preguntó (a los padres) por acontecimiento ocurridos en los primeros 12 meses de sus vidas. La tasa de respuesta fue bastante buena salvo en el caso de Valencia (61%). Llama la atención la enorme frecuencia de al menos un episodio de sibilancias, que en el mejor de los casos llega al 28,7% (Valencia) y en el peor al 39,1%; prevalencias –en todo caso- muy altas. Es también muy frecuente el número de sibilancias recurrentes (3 episodios o más), el de episodios graves y el de visitas a urgencias. Es evidente que la mayoría de estos episodios de sibilancias son

producidos por virus, aunque el mencionado estudio no incluye su análisis. Con ser alta en España, la prevalencia de esta entidad nosológica es aún mayor en Latinoamérica.

**Tabla 1. Prevalencia de sibilancias, sibilancias recurrentes y gravedad de las mismas durante el primer año de vida en el “Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes” (EISL)<sup>15</sup>**

	<b>N</b>	<b>TASA DE RESPUESTA %</b>	<b>1+ EPISODIOS DE SIBILANCIAS</b>	<b>SIBILANCIAS RECURRENTES (≥ 3 EPISODIOS)</b>	<b>SIBILANCIAS EN LOS 3 PRIMEROS MESES DE VIDA</b>	<b>DIAGNOSTICO ASMA</b>	<b>EPISODIO GRAVE</b>	<b>VISITA A URGENCIAS</b>	<b>INGRESO HOSPITALARIO</b>
<b>VALENCIA (E)</b>	886	61	28,7	12,1	10,0	1,0	12,7	21,4	5,4
<b>CARTAGENA (E)</b>	1172	71	39,1	16,2	14,4	6,0	16,2	19,4	3,8
<b>BILBAO (E)</b>	996	70	38,9	18,6	8,5	5,6	10,3	16,2	2,8
<b>LA CORUÑA (E)</b>	930	72	34,8	13,8	9,4	3,6	11,3	14,8	5,0
<b>ZWOLLE (NL)</b>	1079	81	29,0	13,8	9,2	6,7	12,0	12,3	4,2
<b>TOTAL</b>	<b>4909</b>	<b>71</b>	<b>34,4</b>	<b>15,0</b>	<b>10,5</b>	<b>4,7</b>	<b>12,6</b>	<b>16,9</b>	<b>4,1</b>

### 3.1.2.2. *Incidencia.*

Las diversas cohortes de recién nacidos que hay en marcha en varios lugares del mundo ofrecen algunos datos de la incidencia de las sibilancias durante los primeros meses de la vida. Uno de los rasgos más característicos y que coincide con la experiencia clínica es el hecho de que durante los dos primeros meses la aparición de sibilancias es menos frecuente<sup>16</sup>. Si consideramos que en la lactancia el principal factor de riesgo de que este síntoma se produzca es la infección viral, es tentador pensar que exista una protección para estas infecciones heredada de la madre. También se ha sugerido que la estructura del pulmón durante este período de la vida podría protegerle frente a la obstrucción bronquial grave. En este estudio investigaron el síndrome de muerte súbita basándose en la idea cada vez más presente de que la mayoría de los casos de pacientes con muerte súbita pueden ser atribuidos a alguna forma de fallo respiratorio. Observaron que el retraso del crecimiento intrauterino ocurre en futuras víctimas de este síndrome y que el primer trimestre es probablemente el período más afectado. Por tanto, las vías aéreas pueden estar congénitamente alteradas en las víctimas del síndrome de muerte súbita en la infancia. La alteración postnatal del desarrollo de la vía aérea es también un factor importante. La incidencia de este síndrome es mayor en los niños expuestos a niveles elevados de polución y también en aquellos cuyas madres fumaban (incluso en el embarazo) o tomaban drogas psicoactivas<sup>17</sup>.

Tras los dos meses de vida la incidencia de nuevos episodios de sibilancias se incrementa drásticamente, alcanzando un máximo entre los 2 y los 5 meses. La incidencia disminuye tras el sexto mes y permanece relativamente baja y estable durante el segundo y tercer

año. La mayoría de patologías silbantes infantiles que precisan asistencia en urgencias están asociadas al virus respiratorio sincitial en niños con menos de 2 años y al rinovirus en niños mayores. Hay una serie de factores que parecen elevar el riesgo de sufrir enfermedades del tracto respiratorio inferior asociadas al virus respiratorio sincitial: 1) aquellos relacionados con la exposición a la infección; y 2) la susceptibilidad del huésped a la infección. Entre los factores protectores frente a la aparición temprana de las sibilancias se encuentran la lactancia materna y títulos elevados de anticuerpos en el momento del nacimiento<sup>18, 19</sup>.

En el “Indoor and Children’s Health Study”, estudio prospectivo sobre la relación entre la contaminación interior e infecciones del tracto respiratorio inferior y que se centra en los dos primeros años de la vida, se encontró que la sibilancias tuvieron una incidencia de 11,5 por 100 niños y año. Esta incidencia fue aproximadamente un 20% menor en las niñas<sup>20</sup>.

La incidencia de sibilancias graves que requirieron hospitalización fue estudiada en una serie Sueca, en el área de infancia de un hospital de Estocolmo. Esta incidencia fue de 3/1000 niños y año en el grupo de edad de 4 meses a 4 años. La tasa más alta se produjo en niños de menos de 18 años (4.7/1000)<sup>21</sup>.

El EISL proporciona datos de incidencia y de factores de riesgo en las cohortes puestas en marcha, con lo que se dispone de datos españoles sobre este frecuente problema.



### 3.1.3. Factores de riesgo del episodio agudo de sibilancias en el lactante.

En un estudio realizado en Brasil, investigaron la prevalencia de infecciones del tracto respiratorio inferior debidas a virus respiratorios en el período neonatal en la unidad de cuidados intensivos. Por otro lado tenían como objetivo comparar los aspectos clínicos, de laboratorio y radiológicos de las infecciones respiratorias (virales, bacterianas o mixtas) durante el período neonatal. Observaron que la mayoría de los episodios de sibilancias en el lactante, especialmente en el lactante pequeño, se deben a infecciones virales: entre éstas, la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) era la más prevalente, apareciendo en un 44% de los casos, aunque un porcentaje apreciable se debe al virus influenza A (22%) en algunas series<sup>22</sup>. El VRS es considerado como el mayor agente patógeno responsable de bronquiolitis agudas en la infancia. La idea de que los rinovirus no tenían protagonismo en la génesis de las sibilancias del lactante ha sido la habitual durante los últimos años, sobre todo debido a la carencia de métodos diagnósticos sensibles. Su incidencia e importancia ha sido subestimada en las bronquiolitis agudas. Sin embargo, estudios recientes que han aprovechado el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular y que facilitan el aislamiento de los rinovirus, ponen de manifiesto la importancia de éstos, que pueden llegar a ser responsables de hasta una cuarta parte de los ingresos de los lactantes con cuadros de infección respiratoria inferior que cursan con sibilancias<sup>23, 24</sup>. Por tanto, el rinovirus podría desbancar al virus influenza A, al Parainfluenza o a los Adenovirus como segunda causa de sibilancias a esta edad, tras el VRS.

Es probable que, gracias a nuevas técnicas diagnósticas, nuevos tipos de virus puedan ir descubriéndose en los próximos años, como ya ha ocurrido con el metapneumovirus, que hasta hace unos años se consideraba un virus exclusivamente aviar y que produce un cuadro clínico similar al causado por el VRS (desde infecciones del tracto respiratorio superior hasta bronquiolitis severas y neumonía)<sup>25, 26</sup>.

Recientemente García et al.<sup>27</sup> realizaron un estudio en una serie de 200 lactantes menores de 2 años ingresados en el Hospital de Severo Ochoa (Madrid) por infección respiratoria, con el objetivo de conocer la incidencia de infecciones por metapneumovirus así como sus características clínicas y la posible presencia de coinfecciones con otros agentes virales. Se detectó infección por metapneumovirus en el 9% de los niños y fue el tercer virus (tras VRS y adenovirus) en cuanto a la frecuencia de aislamiento. Prácticamente la totalidad de los niños en los que se aisló metapneumovirus mostraron bronquiolitis o episodios recurrentes de sibilancias y en un elevado porcentaje se observaron coinfecciones virales (33%).

En casos aislados, la infección por *Chlamidia tracomatis*, *Chlamidia pneumoniae* o *Micoplasma pneumoniae*, produce episodios agudos de sibilancias en el lactante<sup>28</sup>.

Específicamente para el primer año de vida, además de las infecciones (facilitadas por la asistencia a guarderías y tener hermanos), son claros factores de riesgo el sexo varón, los antecedentes familiares de asma, la historia personal de dermatitis atópica, el hábito de fumar de la madre durante el embarazo, y que en la casa haya manchas de humedad. Por el contrario, la lactancia materna, (exclusiva o no), durante al menos 3 meses ofrece una considerable protección<sup>29</sup>.

#### 3.1.4. Fenotipos epidemiológicos de sibilancias en los primeros años de vida.

Muchos niños pequeños presentan sibilantes durante las infecciones virales respiratorias, sin embargo la patogénesis de estos episodios y su relación en el desarrollo de asma posterior no están del todo esclarecidas. Una de las características más típicas de las sibilancias es la de su recurrencia. Al menos el 50% de los lactantes que han tenido un episodio de sibilancias recurren en los siguientes meses. Incluso un 30% de esos niños siguen teniendo episodios a los seis años de edad. En varios estudios se reconoce que las sibilancias en la infancia es una condición heterogénea que no necesariamente se desarrolla en la entidad clínica de asma<sup>30, 31</sup>. La mayor parte de los niños que presentan sibilantes sufren condiciones transitorias asociadas a una disminución de la función de las vías respiratorias sin presentar un mayor riesgo de padecer asma o alergia más tarde. En una minoría de los casos los episodios de sibilancias tempranas están probablemente relacionados con una predisposición a padecer asma. Estos niños ya tienen niveles elevado de IgE durante los primeros meses de vida y un déficit importante en la función pulmonar sobre los 6 años<sup>30</sup>. Varios grupos de investigadores han iniciado cohortes de seguimiento con el fin de determinar la historia natural de estas sibilancias a lo largo de los años. Desde el ya famoso estudio de Tucson<sup>30</sup>, se han aceptado como válidos varios fenotipos fundamentales de sibilancias durante la infancia. En este apartado se describirán los diferentes fenotipos así como sus factores de riesgo. Debe quedar claro sin embargo, que no existe una línea que delimite cada uno de estos fenotipos y que determinados casos pueden estar a caballo entre 2 fenotipos diferentes. La clasificación que se describe a continuación no es la original de Martínez<sup>30</sup> publicada en 1995, sino una última,

modificada de esta primera por él mismo, a la luz de los últimos descubrimientos sobre el asma<sup>32</sup>. En la tabla 2 se recogen las características más relevantes de estos fenotipos.

Debe quedar claro que son fenotipos creados “a posteriori”; es decir, que se adjudicó a cada niño su fenotipo cuando el niño era ya mayor. Desde el punto de vista del tratamiento, adjudicar a un niño uno de estos fenotipos no es fácil, a pesar del índice de predicción del que se hablará más adelante. Por ello, un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Respiratorio, recientemente ha publicado unos fenotipos clínicos que podrían ser de mayor utilidad práctica, y a los que se dedicará un apartado más adelante.

**Tabla 2. Fenotipos epidemiológicos de sibilancias en los primeros años de la vida<sup>32</sup>**

<b>Sibilancias transitorias</b>	<b>Sibilancias atópicas</b>	<b>Sibilancias persistentes no atópicas</b>
60% en menores de 3 años	20% en menores de 3 años	20% en menores de 3 años
Desaparece hacia los 3 años de vida	Suele mantenerse más allá de la adolescencia	Suele desaparecer antes de la adolescencia
La atopia no es un factor de riesgo		La atopia no es un factor de riesgo
<b>Factores de riesgo:</b>	<b>Factores de riesgo:</b>	<b>Factores de riesgo:</b>
Función respiratoria disminuida desde nacimiento	Antecedentes familiares de atopia	Bronquilitis por virus respiratorio sincitial
Infecciones virales	Manifestaciones atópicas:	Prematuridad
Hábito de fumar de la madre	-Dermatitis atópica	Hábito de fumar de la madre
Sexo varón	-Alergia alimentaria	Desregulación congénita del tono bronquial (?)
Madres jóvenes	-Sensibilización a aeroalergenos	
Recién nacidos a término con bajo peso	-Eosinofilia sanguínea	
Alimentación artificial		

#### 3.1.4.1. *Sibilancias transitorias.*

A este fenotipo corresponden la mayoría de los niños de menos de 3 años con sibilancias (60%). Una gran mayoría dejan de tener sibilancias entre los 3 y los 6 años de vida. En buena parte corresponden al clásico diagnóstico de bronquitis espástica de hace 20 años. Las crisis pueden llegar a ser bastante graves, y la gravedad de éstas puede ser un factor determinante de problemas respiratorios posteriores. No existe un exceso de antecedentes familiares de alergia en comparación con la población general en estos niños. La mayoría de los episodios de sibilancias son desencadenados por infecciones virales. Ahora bien, ¿porqué unos lactantes responden con sibilancias a una infección viral y otros no?

Existen una serie de factores de riesgo que se asocian con las sibilancias transitorias y que en buena parte pueden tener relación con la alteración estructural del árbol bronquial que facilitaría la aparición de un cuadro de sibilancias tras la infección por un virus respiratorio. Por ejemplo, las alteraciones en la función de las vías respiratorias o en el desarrollo pulmonar están presentes inmediatamente tras el nacimiento en los niños con sibilancias transitorias que en los que no las tienen. El porqué de estas alteraciones estructurales prenatales no está claro. Se ha sugerido que las patologías del tracto respiratorio inferior en la infancia pueden alterar el normal desarrollo pulmonar y producir secuelas que predisponen a los pacientes a una obstrucción crónica al flujo aéreo en la edad adulta. Sin embargo, no existe una evidencia concluyente para apoyar esta hipótesis. La predisposición del individuo a enfermedades del tracto respiratorio inferior y las consecuentes anomalías en la función pulmonar podrían explicar este hecho. El calibre inicial de la vía respiratoria, la longitud o ambos (y

quizá la estructura del parénquima pulmonar) podrían predisponer a los niños a presentar sibilancias en relación con infecciones respiratorias virales comunes. Más aún, estos factores pueden explicar por qué años después de las patologías del tracto respiratorio inferior los niños presentan todavía bajos niveles en las determinaciones espirométricas<sup>33, 34</sup>.

Es sabido que los niños con bajo peso al nacer tienen más probabilidad de sufrir sibilancias e infecciones respiratorias durante la lactancia. Una importante proporción de niños preescolares que presentan sibilancias continúan con ellas en la edad escolar en comparación con los niños que tuvieron peso normal al nacer. Además suelen tener los peores resultados en criterios de parámetros fisiológicos relevantes<sup>35</sup>. Se ha descrito, además, que el bajo peso al nacer se asocia a una peor función pulmonar en los adultos que fueron pequeños para su edad gestacional. Una posible explicación para la asociación entre el bajo peso al nacer y el FEV1 es que los bebés con bajo peso al nacer son más susceptibles al daño pulmonar durante la infancia como resultado de influencias adversas/negativas como la infección del tracto respiratorio inferior. En estudios experimentales en animales se observa que la estructura pulmonar puede ser permanentemente dañada por una carencia calórica o proteica en el útero. Los cambios incluyen reducción de elastina o de colágeno en el pulmón, agrandamiento de los espacios aéreos y reducción del retroceso elástico comparable al que ocurre en el enfisema<sup>36, 37</sup>. Por otro lado también se ha puesto de manifiesto la relación del hábito de fumar de la madre durante el embarazo con el bajo peso para la edad gestacional<sup>38</sup>. También se conoce la relación entre este hábito materno y el incremento del riesgo de patología respiratoria. Lo que no estaba claro era si la

alteración de la función pulmonar era independiente del hábito de fumar de la madre y dependiente del bajo peso<sup>39</sup>.

Recientemente dos estudios han puesto de manifiesto que la disminución de la función pulmonar en los niños con bajo peso para su edad gestacional inmediatamente tras el parto, se produce también entre madres no fumadoras y, por lo tanto, esta alteración estructural parece depender del crecimiento somático. Cuando los niños de bajo peso se siguieron durante el primer año de vida y su función pulmonar se comparó con la de niños a término adecuados para su edad gestacional se observó que los de bajo peso tuvieron unos valores de FEV0.4, FEF75 y FVC significativamente más bajos, y que esto era independiente del crecimiento somático de los niños tras el nacimiento<sup>40, 41</sup>.

Parece claro, por tanto, que la eventual alteración de la estructura pulmonar en los niños con bajo peso para su edad gestacional está determinada “in utero” y no se recupera a pesar del “catch-up” de crecimiento somático que pueda darse durante el primer año.

Otros factores de riesgo que se han descrito en relación a las sibilancias transitorias son la asistencia precoz a las guarderías, los hermanos mayores, el sexo varón, la juventud materna o la alimentación artificial.

Tanto la asistencia a las guarderías durante los primeros 6 meses de vida como la existencia de uno o más hermanos mayores son fuentes de infecciones respiratorias virales que pueden cursar con sibilancias a la edad de 2 años: sin embargo, este riesgo no parece tener influencia



más allá de los 4 ó 5 años<sup>42</sup>. Al parecer en estos niños es menos probable la aparición de sibilancias recurrentes a partir de los 6 años.

Recientemente se ha descrito que inmediatamente tras el nacimiento, las niñas tienen flujos espiratorios mayores –especialmente de la vía periférica- que los niños<sup>40</sup>. Esto podría deberse a que la estructura de la vía respiratoria es diferente: se ha sugerido que la mayor cantidad de músculo liso bronquial y el mayor espesor de la pared bronquial podría ser la explicación de este hecho<sup>43</sup>. La mayor prevalencia de sibilancias entre los niños nacidos de madres más jóvenes parece relacionarse con la falta de crecimiento somático que se da también con más frecuencia entre los recién nacidos de esas madres, en las que influyen factores biológicos y sociales<sup>44</sup>.

Por último la alimentación artificial es un riesgo de más sibilancias en los primeros años<sup>31</sup>; por el contrario, la alimentación materna parece ser un factor protector de sibilancias transitorias, probablemente debido a su protección frente a las infecciones. Sin embargo, esta protección no tiene efecto en los niños con sibilancias persistentes o de aparición tardía<sup>31, 32</sup>, e incluso se ha sugerido la posibilidad de que entre los hijos de madres asmáticas, la alimentación materna podría ser un factor de riesgo de sibilancias persistentes<sup>45</sup>. En cualquier caso, la lactancia materna debe seguir siendo recomendada en todos los casos ya que ofrece beneficios demostrados sobre el crecimiento y el desarrollo. Sus ventajas superan con mucho sus posibles desventajas<sup>46</sup>.

#### 3.1.4.2. *Sibilancias atópicas.*

El hecho de que a este tipo de sibilancias se la haya pasado a denominar “atópicas” en vez de “persistentes” da una idea muy clara de cuál es el factor de riesgo principal. En el trabajo de Martínez<sup>32</sup> este fenotipo constituye el 20% de los niños con sibilancias de menos de 3 años. No es fácil distinguir este fenotipo del fenotipo de sibilancias transitorias en lo que se refiere a gravedad de las crisis o frecuencia de las mismas. Tampoco es fácil distinguirlos en base a posibles pruebas de alergia, ya que a estas edades pueden no ser aún positivas. Con todo, al menos entre lactantes de riesgo alérgico, pueden encontrarse pruebas positivas en un elevado porcentaje de ellos. En el estudio “Prevention of Early Asthma in Kids” (PEAK), en el que se incluyeron 285 lactantes con sibilancias frecuentes y un alto riesgo de desarrollar asma (historia familiar de asma y/o personal de dermatitis atópica), un enorme porcentaje mostró positividad a aeroalergenos (54%) a la edad de sólo 36 meses, lo que sugiere que la sensibilización a aeroalergenos puede ser un importante factor de riesgo en el desarrollo temprano de asma<sup>47</sup>.

La cuestión, por tanto, parece reducirse a qué lactantes van a mostrar atopia, qué factores pueden favorecer su sensibilización y cuándo puede producirse ésta.

Uno de los estudios que mejor ha enfocado este tema es el “Multicenter Allergy Study” (MAS) alemán<sup>48</sup>. En este trabajo se investigó la importancia de diferentes factores ambientales en el desarrollo de asma. Se observó que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de asma eran: asma en la madre, sensibilización persistente, el fumar de la madre durante el embarazo y la sensibilización a

alérgenos de interior. Se ha puesto de manifiesto que la sensibilización a los ácaros del polvo ya supone un factor de riesgo significativo de padecer sibilancias a la edad de 3 años. Los niños que estuvieron sujetos a una mayor concentración de ácaros a los 6 meses de edad se hicieron alérgicos en más proporción, sin embargo, la mayor o menor exposición a ácaros a esa misma edad no supuso un mayor o menor riesgo de sibilancias a lo largo de los 7 años de la vida. Es decir, los factores que ponen en marcha la respuesta alérgica son, al menos en parte, diferentes a los que inician las sibilancias. Quizás esto explique porqué otras cohortes es las que se ha intentado una intervención activa que redujera el ambiente alérgico alrededor del lactante no han conseguido resultados espectaculares<sup>49</sup>. La existencia de mascotas en la casa, la sensibilización sin exposición o la exposición en individuos no sensibilizados no tuvo efecto en la función pulmonar de los niños durante los 3 primeros años de la vida. Sin embargo, la combinación de la sensibilización específica y la exposición al alérgeno sensibilizante sí se asocia con una función pulmonar peor durante los primeros años<sup>50</sup>. En definitiva, estos hallazgos, a veces contradictorios, indican que se requiere tanto la sensibilización como la exposición, y que probablemente tanto para una como para otra existe una respuesta dependiente de la dosis y del componente hereditario que interactúa con la sensibilización y las exposiciones ambientales de cada individuo<sup>50</sup>.

Esto nos lleva a la importancia de los antecedentes familiares como factor predictivo de sibilancias persistentes. Recientemente se ha podido demostrar que los antecedentes familiares de asma son un factor de riesgo de sibilancias atópicas, pero no lo son de sibilancias no atópicas a los 9-12 años<sup>51</sup>. La importancia de los factores genéticos, por tanto, parece determinante en las sibilancias atópicas, probablemente

mucho más que en las sibilancias transitorias. Sin embargo, estos dos grupos de niños suelen coexistir y la diferenciación de estos dos fenotipos basada únicamente en la presentación clínica es problemática<sup>52</sup>. Ahondando más en este hecho, al menos se han intentado algunas puntuaciones distintas para la predicción del fenotipo de sibilancias atópicas persistentes. En una de ellas, Castro-Rodríguez y cols.<sup>52</sup> incluyen como criterios mayores el asma en los padres y la dermatitis atópica diagnosticada por el médico; y como criterios menores el diagnóstico médico de rinitis, las sibilancias fuera de un resfriado y la eosinofilia sanguínea. Esta puntuación podría aplicarse a niños de entre 2 y 3 años. Más recientemente, el grupo de la cohorte de la isla de Wight propone, para niños de 4 años, que los factores de historia familiar de asma, las pruebas de alergia por prick-test positivas a la edad de 4 años, la ausencia de síntomas nasales recurrentes a la edad de un año y las infecciones respiratorias recurrentes a los dos años confieren un elevado riesgo de persistencia de la patología en un niño que presenta sibilantes de forma temprana. De esta forma se podría evitar proporcionar el administrar medicación innecesaria a niños con sibilancias pero con un bajo riesgo de persistencia de la patología<sup>53</sup>.

Por todo ello, la hipótesis del estudio “Childhood Origins of Asthma” (COAST) parece muy atractiva. Para los investigadores de este estudio, existen 3 factores que influyen significativamente en el inicio del asma en la primera década de la vida: alteraciones en la respuesta inmune (desregulación de citoquinas en el nacimiento); infecciones del tracto respiratorio inferior clínicamente significativa (fundamentalmente una bronquiolitis por VRS) y alguna forma de interacción gen/medio ambiente que necesita que ocurra en un momento crítico en el desarrollo del pulmón o del sistema inmune. Mientras que la

desregulación de las citoquinas puede, en efecto, tener un origen puramente genético, no está del todo claro que sea la infección por el VRS la que provoca la lesión pulmonar, ya que podría ocurrir que sufren bronquiolitis aquellos niños que tienen una función pulmonar alterada también desde el nacimiento. En todo caso, sí es muy posible que se requiera el padecimiento de una infección respiratoria clínicamente importante con independencia de la situación estructural previa del pulmón<sup>54</sup>.

En un estudio realizado en Alemania se pretendían identificar predictores de sensibilización a neumoalergenos comunes en la infancia. Encontraron que la sensibilización al huevo junto con una historia familiar de atopia a la edad de 12 meses era un marcador con una alta especificidad y valor predictivo positivo para la sensibilización a neumoalergenos a la edad de 3 años<sup>55</sup>. Este es otro dato más que apoya la relación entre la sensibilización y la persistencia de las sibilancias. Esto, a su vez, se relaciona con el hecho de seguir padeciendo sibilancias a los 7 años.

El hábito de fumar de la madre durante el embarazo o durante los primeros meses de la vida del niño parece ser un factor de riesgo no sólo de una peor función pulmonar a los 7 años, sino también de una sensibilización a alimentos, pero no de alergenitos inhalantes. Esto es congruente con el hecho de que a la edad de 10-11 años el hábito de fumar de la madre durante el primer año de vida del niño tenga influencia sobre las sibilancias no atópicas pero no sobre las sibilancias atópicas<sup>51</sup>.

Dada la importancia de la sensibilización alérgica en la persistencia de las sibilancias, los mecanismos y el momento en los

que se produce esta sensibilización son temas de gran importancia. Un estudio reciente del grupo de Southampton ha puesto de manifiesto que al igual que existe un paso de moléculas de la madre al feto como la cotinina<sup>56</sup> hay también un paso de ovoalbúmina del huevo de gallina (OVA) y de la proteína más alergénica del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1). Esto explica la existencia de IgE específica<sup>57</sup> y de reactividad específica de las células T en el momento del nacimiento<sup>58</sup>, que habían sido demostradas años atrás. La exposición fetal in utero a un alérgeno alrededor de la semana 22 de gestación produce una sensibilización primaria al alérgeno, conduciendo como se ha mencionado a una respuesta proliferativa en el nacimiento<sup>58</sup>. La presencia de un alérgeno alimentario y de un alérgeno inhalante en el líquido amniótico y en la circulación fetal sugiere que hay dos rutas para la transferencia al feto: la vía trans-amniótica y la trans-placentaria. El alérgeno de líquido amniótico se pone en contacto con el sistema inmunológico en las placas de Peyer, al ser deglutido.

Parece, por tanto, que los niños con sibilancias atópicas tienen una alteración de la respuesta inmune que puede ser detectada incluso en sus primeros episodios y que es el determinante último tanto de su atopia como de su propensión a la persistencia de las sibilancias<sup>32</sup>. Por otro lado, la medición de la función pulmonar es muy poco útil para distinguir si un determinado lactante está destinado a ser un futuro sibilante atópico, aunque en conjunto, a la edad de 6 años, estos niños tienen una función pulmonar peor que las de los sibilantes transitorios. Los estudios de cohortes sugieren que estos niños nacen con una función pulmonar normal y que la disminución de ésta es la consecuencia de la atopia<sup>30</sup>.

Las sibilancias atópicas probablemente surgen con una alteración del sistema inmune en un determinado momento crítico del desarrollo de este sistema en el niño. Esta alteración precoz tiene probablemente una continuidad en el tiempo y podría tener una influencia importante en el desarrollo de los pulmones y de los mecanismos que regulan el tono bronquial.

#### *3.1.4.3. Sibilancias persistentes no atópicas.*

En España, se observó que un porcentaje apreciable de niños escolares de 9 a 12 años de edad tiene sibilancias durante el año anterior sin tener pruebas de alergia positivas. Los datos provienen de la fase II del estudio ISAAC en el que se incluyó aproximadamente a unos 2800 niños de esa edad de 3 ciudades españolas<sup>51</sup>. Aproximadamente un 38% de los niños con sibilancias no tuvieron positividad en el prick-test. Esto nos sugiere que la importancia de la atopia como una causa de asma puede haber sido sobreestimada. Sin embargo, este estudio tiene dos limitaciones importantes inherentes a su diseño: la primera es que la participación fue relativamente baja, por lo que los resultados quizás no se puedan hacer extensibles en su totalidad a la población general; la segunda es que la lista de alérgenos testados, aunque amplia, no fue absolutamente exhaustiva para todo posible alérgeno local. Por otro lado, no es posible controlar que las intervenciones sobre factores de riesgo o los tratamientos antiasmáticos no hayan podido influir en la aparición de sibilancias el año anterior en estos niños, especialmente en los atópicos, con el consiguiente sesgo.

En cualquier caso, sí parece que una cierta proporción de niños de 9 a 12 años tienen sibilancias sin ser atópicos. Estos niños probablemente pertenecen al grupo de lactantes con sibilancias

persistentes no atópicas que mantienen esas sibilancias hasta bien entrada la adolescencia. Cuando se ha seguido en estudios de cohortes a lactantes con sibilancias, aquellos que posteriormente no fueron atópicos, abandonaron sus sibilancias hacia la edad de 13 o 14 años<sup>59</sup>. En este estudio los niños que no estaban sensibilizados a neumoaerógenos se caracterizaban por presentar niveles bajos de IgE total, aumento de la prevalencia de infecciones de vías respiratorias inferiores con sibilancias en el primer año de vida, diagnóstico temprano de asma y remisión del asma sobre los 11 años de edad.

El por qué se producen este tipo de sibilancias no es algo fácil de dilucidar, aunque la mayoría de estos niños parecen haber tenido una infección respiratoria inferior importante durante los primeros años de la vida, especialmente por VRS. Este tipo de sibilancias no tiene relación con la atopia<sup>11</sup>.

Debe tenerse cuidado, sin embargo, a la hora de generalizar estos resultados- sobre el buen pronóstico a largo plazo de las sibilancias persistentes no atópicas- a todos los ambientes y países. Por ejemplo, en un estudio en Perú<sup>60</sup> se estudió a niños de 8-10 años de un área deprimida de Lima. Se repartió un cuestionario sobre síntomas respiratorios y además se realizaron tests de función pulmonar, prick test y determinaciones de IgE específica en suero. Entre los que fueron atópicos, la prevalencia de sibilancias en el año anterior fue del 21,5% mientras que entre los que no fueron atópicos, la prevalencia de este síntoma fue incluso más alto (23,1%). En otro estudio en Etiopía<sup>61</sup>, los niños y adultos de zonas rurales con sibilancias no tenían más atopia que aquellos que no tuvieron sibilancias. Para terminar, un estudio australiano<sup>62</sup> que comparó a niños (7 a 12 años) de origen occidental con niños aborígenes, concluyó que la prevalencia de sibilancias fue



aproximadamente igual en ambos grupos y la atopia fue muy infrecuente entre los aborígenes con sibilancias. Mientras que la infección respiratoria inferior antes de los 2 años no fue un factor de riesgo de sibilancias actuales entre los niños occidentales, tuvo una asociación muy alta en los niños aborígenes.

Así como la persistencia de las sibilancias atópicas parece deberse fundamentalmente a la atopia, ¿qué determina la persistencia de las sibilancias en niños no atópicos? o ¿por qué hay niños que tienen sibilancias transitorias mientras que otros las tienen persistentes? Lo cierto es que no hay muchos datos que aclaren estas preguntas.

Un hecho a tener en cuenta como es que las infecciones importantes por VRS se relacionan con una respuesta muy marcada a los broncodilatadores, lo que hace que la función pulmonar de estos niños a la edad de 11 años (algo más baja que los controles) se encuentre en valores normales tras la administración del fármaco<sup>11</sup>. La alteración del control del tono bronquial puede ser tanto genética (lo que podría causar la respuesta exagerada al virus), como adquirida (debido a la lesión producida por el virus), como a una suma de ambas. Habría, por tanto, una hiperreactividad bronquial congénita, a la que se podría sumar una hiperreactividad bronquial secundaria a las infecciones virales. Un estudio australiano sugiere esta posibilidad. Fue realizado para mostrar la relación entre la hiperreactividad bronquial en el primer mes de vida y el desarrollo de asma u otros síntomas respiratorios a los 6 años<sup>63</sup>; y ambas opciones son fisiológicamente plausibles y se han demostrado en modelos animales de asma<sup>64</sup>.

Los estudios de Piedimonte<sup>65</sup> sugieren que el sistema no-adrenérgico no- colinérgico (NANC) podría jugar un papel importante en

la permeabilidad de la vía aérea. La sustancia P, que ha sido reconocida como un agente broncoconstrictor, es además uno de los más potentes mediadores inflamatorios conocidos. Es el mediador fundamental del subsistema NANC excitador (que produce principalmente contracción del músculo liso de la vía aérea). El estudio fue realizado en ratas y se observó que en las infectadas por VRS se produce un incremento de la susceptibilidad de las vías aéreas a la sustancia P que se mantiene después de que deje de haber trazas del virus en el aparato respiratorio y puede predisponer a una persistencia de la inflamación e hiperreactividad de la vía aérea. Es decir, las alteraciones inflamatorias neurogénicas se mantienen con independencia de la replicación viral. La sustancia P tiene además efectos proinflamatorios sobre linfocitos, macrófagos y mastocitos, que también podrían persistir. La posible intervención del sistema NANC en la cronificación de la respuesta al VRS es, por tanto, muy sugerente, aunque se requieren datos de estudios en humanos para confirmar la validez de estas asociaciones.

Un estudio realizado en Reino Unido estudió la posible relación entre el peso al nacer y la edad gestacional con el desarrollo de patologías respiratorias y la función pulmonar en niños entre 5 y 11 años. Un subgrupo interesante de niños con sibilancias persistentes es el de los recién nacidos prematuros. Estos niños tienen un riesgo muy aumentado de padecer sibilancias durante buena parte de su infancia, en comparación de los recién nacidos a término, sin embargo la prematuridad no implica un aumento en el riesgo de ser alérgico<sup>66-70</sup>. En los niños prematuros se observa una mayor frecuencia de asma, neumonía y hospitalizaciones debido a problemas en la vía respiratoria durante la infancia. Además se evidencia que la hiperreactividad bronquial y la obstrucción de la vía aérea son más frecuentes que entre recién nacidos a término<sup>71</sup>, con independencia de haber sufrido o no

displasia broncopulmonar<sup>72</sup>. Esta respuesta recuerda a la de los niños a término que sufren sibilancias persistentes no atópicas y es tentador pensar –aunque no hay evidencias para sostenerlo– que la desregulación del tono bronquial puede ser un componente esencial de este tipo de sibilancias.

### 3.1.5. Predicción del fenotipo epidemiológico en los primeros meses.

Lo que interesa al pediatra y a los padres de un niño con sibilancias es saber cuál es el pronóstico de éstas, o lo que es lo mismo, a qué fenotipo pertenece. No existe ningún índice o puntuación que pueda predecirlo con exactitud absoluta. Ya se han comentado las puntuaciones de Castro-Rodríguez<sup>52</sup> y de la isla de Wight<sup>53</sup>. El más conocido en España es el primero, y se ha usado para definir fenotipos en el recientemente publicado consenso sobre el tratamiento del asma de todas las sociedades pediátricas españolas que tienen relación con esta enfermedad<sup>1, 73</sup>. En la tabla 3 se recogen los criterios mayores y menores de este índice predictivo.

**Tabla 3. Índice de riesgo de sibilancias atópicas en lactantes<sup>74</sup>**

<b>CRITERIOS MAYORES</b>	<b>CRITERIOS MENORES</b>
Historia de asma en los padres	Sibilancias no relacionadas
Dermatitis atópica diagnosticada por un médico	Eosinófilos en sangre >4%
Sensibilización alérgica a al menos un aeroalergeno	Alergia a las proteínas de la leche, el huevo o los frutos secos

Este índice se aplicó a niños entre 24 y 35 meses. Los niños que han presentado alguna vez sibilancias por debajo de 3 años y cumplen al menos un criterio mayor o dos de los 3 menores tienen un índice predictivo positivo. A este índice se le denomina “índice laxo”. Este índice laxo ofrece una sensibilidad baja (39,3%); es decir, incluye bastantes falsos negativos) pero una especificidad bastante alta (82,1%); es decir, excluyen casi todos los falsos positivos) para predecir la situación de los niños a los 13 años. Para mejorar esto, Castro-Rodríguez<sup>52</sup> incluyen también una versión más estricta de su índice, en el que los criterios son los mismos, pero las sibilancias han de ser frecuentes. En este caso se entiende por frecuente cuando los padres puntuaron al menos 3 puntos en una escala en la que el 1 era representado por “muy raramente” y el 5 por “la mayoría de los días”. El índice estricto es menos sensible que el laxo (14,8%), pero es muy específico (97,0%). Este índice, por tanto, nos indica muy claramente los que no van a tener asma a los 13 años (excluye casi totalmente los falsos negativos); sin embargo, no sirve para predecir los que sí van a tenerla (incluye una gran cantidad de falsos negativos).

Recientemente el grupo de Tucson<sup>74</sup> ha modificado la puntuación de Castro-Rodríguez para iniciar un ensayo clínico sobre la prevención de las sibilancias en niños de riesgo de sibilancias atópicas. El estudio pretendía evaluar si el tratamiento a largo plazo con corticoides inhalados en niños de 2 y 3 años con riesgo elevado de desarrollar asma podía afectar al desarrollo de asma a los 4-6 años de edad. Como el índice previo, existen criterios mayores y menores y el riesgo se define como la existencia de un criterio mayor o dos criterios menores. Estos criterios se aplican a niños de entre 24 y 35 meses que han tenido tres o más episodios de sibilancias de más de 24 horas de duración durante

el año anterior, y en los que al menos uno de esos episodios fue confirmado por un médico.

Si prescindimos de toda puntuación predictiva, un lactante de menos de 2 años con sibilancias recurrentes tiene un 60-70 % de posibilidades de dejar de padecerlas a los 4 ó 5 años, ya que ese es el porcentaje de lactantes que pertenece al grupo de sibilancias transitorias. Asimismo, tendrá aproximadamente un 20% de que esas sibilancias sean persistentes no atópicas (y que desaparezcan antes de la adolescencia), y otro 20% de padecer verdadero asma atópico.

### 3.1.6. Fenotipos clínicos de sibilancias en el lactante.

Como se ha comentado anteriormente, los fenotipos epidemiológicos se han construido retrospectivamente, y –como se ha visto en el índice predictivo- su capacidad para anticipar la presencia de asma persistente (hasta los 13 años), es bastante limitada.

Por ello, un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Respiratorio, en un documento sobre el tratamiento de asma en el preescolar ha clasificado las sibilancias en el lactante de acuerdo a criterios que pueden identificarse fácilmente en la primera visita<sup>75</sup>.

#### *3.1.6.1. Sibilancias episódicas (virales).*

Son sibilancias que se producen durante cortos periodos de tiempo, frecuentemente en asociación con evidencia clínica de una infección viral, con ausencia de síntomas entre los episodios. Este fenotipo aparece como el más común en los niños preescolares. Aunque en la práctica clínica rara vez se hace el diagnóstico etiológico del

agente causal, los virus más comúnmente implicados son los comentados anteriormente en el apartado de factores de riesgo (rinovirus, virus respiratorio sincitial, coronavirus, metapneumovirus, parainfluenza y adenovirus).

Los factores subyacentes en su frecuencia y gravedad solo se comprenden parcialmente, pero la gravedad del primer episodio, la atopia, la prematuridad y la exposición al humo del tabaco son factores que han sido implicados. El que el primer episodio se diagnosticara o no de bronquiolitis carece de relevancia, y tanto el VRS y el rinovirus se han asociado a este tipo de sibilancias, que suele declinar con el tiempo desapareciendo sobre los 6 años de edad<sup>33, 76-87</sup>.

#### *3.1.6.2. Sibilancias asociadas a múltiples estímulos.*

Aunque las infecciones virales del tracto respiratorio son la causa más común de sibilancias en preescolares, algunos de estos niños también responden a otros desencadenantes. Estos niños suelen tener síntomas durante y entre los episodios, o si se quiere, tienen exacerbaciones en una situación más o menos continuada de sibilancias que pueden desencadenarse con estímulos irritativos como el humo de tabaco, alérgicos como exposición a alérgenos o simplemente el llanto, la risa o el ejercicio<sup>32, 75</sup>.

En resumen, las sibilancias en el lactante constituyen un cuadro clínico de enorme frecuencia, generalmente relacionado con las infecciones virales de la vía superior, que suele remitir con el tiempo y en el que en algunos casos es posible predecir su persistencia hasta la pubertad, persistencia que se asocia (aunque no siempre) con la atopia,

pero también con otros factores de riesgo como la gravedad del primer episodio, la prematuridad o la exposición al humo del tabaco.

## **3.2. EL ESTUDIO INTERNACIONAL DE ASMA Y ALERGIA EN LA INFANCIA (ISAAC) COMO ANTECEDENTE DEL ESTUDIO INTERNACIONAL DE SIBILANCIAS EN LACTANTES.**

### 3.2.1. Qué es.

Las comparaciones sistemáticas internacionales en niños sobre la prevalencia de asma y de otras patologías alérgicas son necesarias para una mejor comprensión de su epidemiología global, para generar nuevas hipótesis y para evaluar las hipótesis existentes sobre posibles causas. Ha habido pocos estudios sobre prevalencia en la población de rinitis alérgica y eccema atópico. Aunque se han llevado a cabo múltiples trabajos sobre prevalencia de asma, en raras ocasiones se han usado un enfoque estándar<sup>88</sup>.

El estudio ISAAC es un proyecto mundial de investigación sobre la prevalencia y factores de riesgo asociados a asma y enfermedades alérgicas en la infancia<sup>89</sup>.

El ISAAC es un proyecto que surgió de la confluencia de dos proyectos multinacionales, uno surgido en Nueva Zelanda y el otro en Alemania. A estos se han unido un importante número de países.

Los datos reflejan que el ISAAC es el principal proyecto epidemiológico que existe en la actualidad y sus resultados no han hecho nada más que empezar a mostrarse y aplicarse.



### 3.2.2. Fases del estudio.

El estudio ISAAC ha sido desarrollado en 3 fases:

#### ISAAC Fase I

El objetivo de esta fase era investigar la prevalencia de asma, eczema atópico y rinoconjuntivitis alérgica utilizando tests no invasivos poco costosos<sup>88</sup>. La población de estudio la constituyen niños de 2 grupos de edad: 6-7 años y 13-14 años<sup>90</sup>. Esta fase está concluida y ha mostrado una amplia variabilidad en la prevalencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eccema atópico en todo el mundo, con diferentes patrones para las diferentes patologías<sup>88</sup>. Han sido publicados datos parciales de cada centro, datos nacionales y comparativas entre naciones y mundiales.

#### ISAAC Fase II

El objetivo de esta fase era utilizar investigaciones más intensivas para examinar el papel potencial de los factores protectores y de los factores de riesgo relacionados con el asma y las enfermedades alérgicas, que puedan contribuir a las diferencias internacionales observadas en la fase I<sup>90</sup>.

Los objetivos específicos eran evaluar:

- 1- la variación en la prevalencia y severidad de los síntomas clínicos y marcadores objetivos de asma, rinitis alérgica y eccema atópico en niños pertenecientes a diferentes centros de estudio en el mundo;

- 2- la asociación entre determinantes potenciales y la aparición y severidad del asma y alergias en niños de diferentes centros, y hacer comparaciones entre y en los diferentes centros de estudio y la
- 3- asociación de genotipos conocidos o sospechosos de jugar un papel en el asma infantil y las alergias con los fenotipos medidos e investigar las interacciones gen-gen así como gen-medio ambiente entre los diferentes centros de estudio<sup>91</sup>.

### ISAAC Fase III

Se desarrolló a partir del año 2003. Es la repetición de la fase I, y su objetivo es valorar el comportamiento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas (si se mantiene, aumenta o disminuye). Además fue diseñada para conocer mejor la etiología del asma, la rinoconjuntivitis alérgica y el eccema atópico. La recogida de los datos es idéntica a la realizada en la fase I, permitiendo determinar la tendencia de la prevalencia de síntomas<sup>90</sup>.

Los objetivos principales de esta fase fueron:

- 1- examinar la tendencia en el tiempo de la prevalencia de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eccema atópico en los centros y países que participaron en la fase I del estudio ISAAC;
- 2- describir la prevalencia y severidad del asma, rinoconjuntivitis alérgica y eccema atópico en los centros y países que no participaron en la fase I del estudio ISAAC y
- 3- examinar hipótesis a nivel individual que han sido sugeridas en los resultados de la fase I, análisis ecológicos y avances en el conocimiento.

Los grupos de edad estudiados y el diseño son los mismos que los de la fase I.

### 3.2.3. El observatorio del estudio ISAAC.

Existe una gran cantidad de trabajos publicados relacionados con el estudio ISAAC, ya que cada centro participante ha tenido la libertad de publicar sus datos.

Esto ha permitido conocer no solo los resultados mundiales, sino también los locales, regionales y nacionales.

El observatorio ISAAC realiza un seguimiento de todas las publicaciones relacionadas con el ISAAC, incluso estudios que han utilizado la metodología ISAAC para realizar otro tipo de evaluaciones o comparaciones.

### **3.3. EL ESTUDIO INTERNACIONAL DE SIBILANCIAS EN LACTANTES (EISL).**

#### 3.3.1. Antecedentes científicos.

Las sibilancias recurrentes y las infecciones respiratorias agudas (IRA) en lactantes juegan un papel importante en la morbilidad y mortalidad respiratoria en regiones en desarrollo.

Se desconocen los motivos por los cuales existe una diferencia en las cifras de prevalencia y severidad de sibilancias recurrentes en lactantes entre regiones desarrolladas y en desarrollo.

Es probable que esta diferencia en frecuencia y severidad de los episodios de sibilancias esté determinada principalmente por exposiciones a riesgo ambiental, en especial a aquellos relacionados con una condición socioeconómica baja. La exposición temprana (desde el nacimiento) y sostenida a fuertes agentes inhalados ambientales parece determinar un fenotipo de sibilancias relacionado comúnmente con infecciones respiratorias virales, que comienza en los primeros 3 meses de vida, progresa con episodios más severos y frecuentes de sibilancias y se asocia generalmente con complicaciones como la neumonía.

Esta condición, que se presentaría como el tipo predominante de sibilancias en lactantes de América Latina, no es benigna (como se la consideraba tradicionalmente), genera un gran número de consultas y ocupación de recursos de cuidado sanitario y contribuye fuertemente a la alta morbimortalidad debida a complicaciones respiratorias en lactantes procedentes en su mayor parte de poblaciones pobres.

Recientemente se ha sugerido que la inmunidad congénita podría ser alterada por exposiciones ambientales (incluyendo biológicas)

durante los 3 primeros meses de vida, lo que ocasionaría un número mayor de episodios de sibilancias durante el primer año, y relaciona exposiciones ambientales más altas con episodios más frecuentes y posiblemente más severos de sibilancias. Es probable que tanto los factores de riesgo ambiental como aquellos relacionados con condiciones socioeconómicas bajas jueguen un papel relevante en la frecuencia y severidad de las sibilancias.

Los diferentes niveles de desarrollo que existen entre los países de América Latina y de la Península Ibérica ofrecen una oportunidad para evaluar esta hipótesis.

### 3.3.2. Importancia del EISL.

Las sibilancias constituyen una de las causas respiratorias más comunes durante el primer año de vida por las que se consulta al médico. Tienen, por tanto, un gran impacto económico. Aunque las sibilancias recurrentes juegan un papel importante en la morbilidad en lactantes y suponen un importante problema de salud pública, existe muy poca información sobre su prevalencia, sus características y complicaciones.

Las sibilancias recurrentes se definen como la presencia de 3 ó más episodios de sibilancias en el año anterior. Esta condición ocasiona un gran deterioro de la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, además de una gran preocupación en los padres.

Los factores de riesgo de sibilancias durante el primer año de vida pueden variar entre diferentes localidades con diferentes condiciones ambientales y de desarrollo, igual que ocurre de forma global para el asma en niños mayores y adultos.

Hasta ahora las sibilancias recurrentes en la infancia se han asociado con varios factores ambientales y genéticos como la herencia asmática, género masculino, exposición perinatal al humo del tabaco, infecciones respiratorias por virus, prematuridad, condiciones de la vivienda, calidad del aire en el interior del domicilio, polución, manchas de moho en las paredes de la vivienda y la obesidad<sup>29, 92</sup>.

Es posible que durante los primeros meses de vida se produzcan los acontecimientos que determinarán el tipo de respuesta asmática<sup>93-95</sup>. Sin embargo, hasta hace poco tiempo la interpretación de los resultados de estudios en relación a factores de riesgo/protección para las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida era bastante difícil. No existía información de estudios que utilizaran una metodología estandarizada sobre la verdadera tasa de prevalencia de las sibilancias recurrentes en el primer año de vida. Tampoco estudios comparativos entre países desarrollados y en vías de desarrollo.

Con este estudio se pretendía evaluar las diferencias en la prevalencia y fenotipos de sibilancias en lactantes entre centros y países. Además, permitiría examinar diferentes aspectos de las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida en países que comparten la misma lengua y costumbres similares pero que difieren en el nivel de desarrollo socioeconómico.

Por otra parte, permitiría evaluar diversas hipótesis sobre sibilancias en lactantes provenientes de estudios en países desarrollados, predominantemente de habla inglesa.

### 3.3.3. Definición.

El EISL es un estudio poblacional multicéntrico internacional, de tipo transversal, en el que participan actualmente centros de América Latina y Europa y que se inició en 2005.

Ha sido desarrollado para conocer y comparar la prevalencia de las sibilancias recurrentes, su frecuencia y severidad, la asociación o relación con otras enfermedades respiratorias como la neumonía así como sus potenciales factores de riesgo en lactantes en sus primeros 12 meses de vida.

Este estudio, como el ISAAC, utiliza definiciones de caso y metodología estandarizadas, lo que incrementa el valor de las comparaciones y facilita la colaboración internacional.

### 3.3.4. Objetivos.

Los objetivos del EISL son:

- a- determinar la prevalencia y severidad de las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida en lactantes que viven en diferentes centros de América Latina y Europa, y realizar comparaciones dentro de cada país y entre países.
- b- Examinar hipótesis a nivel individual que han sido sugeridas por los hallazgos de estudios llevados a cabo en el pasado en el primer mundo, y por recomendación de instituciones sanitarias internacionales.
- c- Examinar la relación entre las sibilancias recurrentes y la neumonía en lactantes que viven en diferentes centros de

América Latina y Europa, y realizar comparaciones dentro de cada país.

- d- Obtener medidas de referencia para evaluar tendencias futuras en la prevalencia y severidad de esta enfermedad.
- e- Generar una red de trabajo entre los centros participantes para futuros estudios y proporcionar un marco para la investigación adicional sobre factores etiológicos y patogénicos.

### 3.3.5. Metodología: bases y diseño del estudio

Previamente al desarrollo del EISL no existían cuestionarios internacionales validados para el estudio de la prevalencia de las sibilancias en el lactante. A diferencia de lo que ocurre en los escolares y adultos, para los que sí existen cuestionarios estandarizados y validados para su uso en estudios multicéntricos internacionales, había muy poca información sobre encuestas de carácter respiratorio en la infancia. Un cuestionario validado y estandarizado ayudaría a reducir los sesgos derivados de las diferencias socioculturales y económicas entre países, así como la las diferencias relacionadas con la interpretación de los padres, identificación y comunicación de síntomas y de la variabilidad de los médicos a la hora de etiquetar las sibilancias.

Un dato que apoya fuertemente la realización de este estudio es el antecedente de que en América Latina mueran cada año miles de lactantes menores de un año por neumonía y que la mayoría de esos niños tenga el antecedente de haber tenido sibilancias recurrentes.

La metodología usada en el EISL está parcialmente basada en la utilizada en las fases I y III del estudio ISAAC<sup>15</sup>.



Los aspectos epidemiológicos y ecológicos que examina este estudio, principalmente enfocados a las sibilancias durante el primer año de vida, han sido largamente ignorados y no existen estudios comparativos internacionales al respecto que empleen la misma metodología y que, por lo tanto, aseguren la validez de las comparaciones.

### 3.3.6. Resultados.

Se seleccionaron pacientes de centros de Latinoamérica y Europa. Los padres de estos niños respondieron a cuestionarios validados para el primer año de vida durante las revisiones periódicas (médicas y/o administración de vacunas) habituales en sus respectivos centros de salud.

Participaron 16 centros. Tras excluir los cuestionarios no válidos, en número final de cuestionarios incluidos en el análisis fue de 28687 (23624 de 11 centros en Latinoamérica y 5063 de 5 centros en Europa).

La prevalencia de las sibilancias recurrentes y ocasionales fue mayor en los centros de Latinoamérica que en los de Europa. Se observó además una elevada variabilidad en la prevalencia de los factores de riesgo/protección para sibilancias entre los centros, y para la mayoría de los factores la prevalencia era significativamente mayor en Latinoamérica que en Europa.

En los 28687 niños que fueron incluidos, se observó que los factores de riesgo (para todos los tipos de sibilancias en todos los centros, en Latinoamérica y Europa) más importantes fueron tener al menos un resfriado durante los tres primeros meses de vida, y asistir a guardería. Sin embargo, el grado de asociación era mucho mayor para las sibilancias recurrentes que para las ocasionales. Otros factores de

riesgo hallados fueron: género masculino, fumar durante el embarazo, manchas de humedad en las paredes del domicilio y predisposición atópica (historia familiar de asma/rinitis y eccema infantil). La lactancia materna más allá de los 3 primeros meses de vida aparece como un factor protector frente a las sibilancias recurrentes en la mayoría de los centros. Los estudios universitarios de la madre sólo eran protectores frente a las sibilancias ocasionales y recurrentes en Latinoamérica<sup>29</sup>.

Sufrir un resfriado en los primeros 3 meses de vida aparece como un fuerte predictor de sibilancias recurrentes en Latinoamérica y Europa.

En resumen, este estudio muestra una amplia variación de factores de riesgo para la prevalencia y severidad de sibilancias ocasionales y recurrentes durante el primer año de vida entre los centros de Latinoamérica y Europa, sugiriendo la influencia de factores ecológicos/ambientales locales o regionales. Además muchos factores de riesgo son comunes para las sibilancias tanto recurrentes como ocasionales, aunque la fuerza de asociación es mayor con las sibilancias recurrentes.

Este estudio sugiere que el impacto de ciertos factores de riesgo (como el nivel educativo de la madre) es mayor en países no ricos.

Evitar la exposición al tabaco principalmente durante el embarazo y prolongar la lactancia materna más allá de los 3 meses de vida disminuiría la prevalencia de sibilancias recurrentes en diferentes partes del mundo. Las actuaciones dirigidas a disminuir las desigualdades socioeconómicas, educacionales y de las condiciones de vida en Latinoamérica tienen gran impacto en reducir la prevalencia y

severidad de sibilancias durante el primer año de vida. Por otro lado, limitar la asistencia a guardería tendría mayor impacto en Europa.

Este trabajo presenta limitaciones derivadas del carácter transversal del mismo (sin posibilidad de establecer de forma clara relaciones de causalidad); de que la información es aportada por los padres y no por los médicos (aunque estudios de validación con buenos resultados fueron llevados a cabo previamente) y de que no existen medidas objetivas para diversos factores de riesgo. Más aún, el modo de comparar los factores de riesgo entre continentes mediante la fracción atribuible tiene sus limitaciones y ha de ser interpretado con cautela.

Por el contrario, la principal fortaleza de este estudio reside en que ha sido realizado en la población general; que existe una amplia muestra de participantes; que hay una alta tasa de respuesta y que incluye centros con diferente situación cultural y socioeconómica<sup>2, 15</sup>.

## **4. MATERIAL Y METODOS.**

#### **4.1. POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Este trabajo fue desarrollado con el objetivo principal de estudiar a una población de lactantes de la comarca de Cartagena y evaluar la evolución de las sibilancias, así como los probables factores asociados. Es parte del EISL, un estudio que fue desarrollado con el objetivo de determinar y comparar la prevalencia de las sibilancias recurrentes y los factores de riesgo relacionados en lactantes de diferentes países.

El EISL emplea la misma metodología en todos sus centros. Es un estudio internacional, multicéntrico transversal y poblacional que se basa en métodos estandarizados y un cuestionario validado basado en el del estudio ISAAC (<http://isaac.auckland.ac.nz>). La metodología del EISL está parcialmente basada en la utilizada en las fases I y III del estudio ISAAC, es decir, seleccionar centros en diferentes países, utilizar muestras aleatorias, utilizar idénticos métodos y un cuestionario utilizado por los diferentes centros participantes, así como la supervisión del estudio por coordinadores locales y nacionales. El EISL utiliza como principal instrumento un cuestionario central de sibilancias durante el primer año de vida en el cual se incorporan aspectos epidemiológicos, terapéuticos y ecológicos (anexo 1). Incluye preguntas sobre sibilancias en el primer año de vida y también sobre factores de riesgo/protección como el sexo, historia familiar de asma y enfermedades alérgicas, historia personal de eccema, hábito tabáquico en la madre, asistencia a guardería, lactancia materna, número de hermanos y de personas que viven en el domicilio, nivel educativo de la madre y existencia de mascotas y moho en el domicilio. Incluye, además, preguntas relativas a resfriados comunes e infecciones del tracto respiratorio superior, a las diferentes modalidades de tratamiento (como broncodilatadores, corticoides inhalados y antagonistas de

leucotrienos), asistencia a servicio de emergencias, alteraciones del sueño, etc ...<sup>15, 29, 96</sup>.

Todos los centros de atención primaria tanto rurales como urbanos, a los que los niños asistían para su revisión rutinaria y/o administración de vacunas (en función de los programas de salud estandarizados de cada país), y situados en el área geográfica seleccionada para el EISL, fueron considerados para el reclutamiento de niños. El período de reclutamiento estaba comprendido entre Marzo de 2005 y Marzo de 2007. Se invitó a los padres o cuidadores a completar el cuestionario cuando los niños acudían al centro para la administración de la vacuna incluida en su calendario vacunal o para una revisión programada alrededor del primer año de vida, haciendo hincapié en que las preguntas del cuestionario se referían a los primeros doce meses de vida del niño. Tanto los pediatras como enfermería debían estar a disposición de los padres para resolver dudas en relación a las preguntas y así evitar interpretaciones erróneas. Para los centros participantes se requería al menos reclutar 1000 niños de entre 12 y 15 meses de vida. El tamaño de la muestra fue calculado en referencia a las sibilancias recurrentes en vez de en la prevalencia de uno o más episodios de sibilancias, de manera que se pudiera obtener una potencia del 80% para determinar una diferencia real con un nivel de significación del 5%.

Para llevar a cabo nuestro objetivo, se realizó un estudio transversal en 2 fases.

La primera parte de este trabajo la constituyen los datos obtenidos (y ya publicados) en la primera fase del EISL,

correspondientes a los centros participantes en el mismo y que pertenecen a la comarca de Cartagena.

Esta fase fue llevada a cabo entre los años 2006 y 2007 en niños de entre 12 y 15 meses de vida en su centro de salud, coincidiendo con la revisión pediátrica o vacunación estandarizada para esta edad.

Se entregó a los padres o cuidadores un documento informativo explicando el objetivo del estudio y las instrucciones para completar el cuestionario, solicitando el consentimiento por escrito (anexo 2).

El total de niños cuyos padres o cuidadores habían completado satisfactoriamente el cuestionario proporcionado en ese momento, y que fueron seleccionados para este trabajo, fue de 1172.

Estos niños constituyeron la población diana para la segunda fase de nuestro trabajo, que se realizó aproximadamente dos años más tarde (en último trimestre de 2008). Para la misma se elaboró un cuestionario reducido que fue diseñado para ser realizado mediante llamada telefónica y cuyo objetivo principal era evaluar las sibilancias en los últimos doce meses previos al mismo (anexo 3). De los 1172 niños seleccionados en la primera fase, un total de 1002 respondieron a esta encuesta telefónica. Posteriormente se aplicaron unos criterios de limpieza a esta muestra, que se explicarán en el apartado del análisis estadístico, obteniéndose una población final de estudio de 867 niños.

Previo al inicio del cuestionario, se informó a los encuestados de las bases del estudio y de los objetivos del mismo.

Los cuestionarios fueron codificados con el mismo número asignado a cada niño en la primera fase del EISL para asegurar el anonimato. De forma similar a la encuesta de la primera fase del EISL, las preguntas demográficas localizadas en la página frontal del cuestionario, recogían datos del nombre y apellidos del participante, centro de salud al que pertenece, fecha de nacimiento, edad, sexo y fecha de la entrevista. En la encuesta se hacía constar si era respondida por alguno de los padres o ambos, o por alguna otra persona y se reflejaban datos antropométricos de peso y estatura.

En este cuestionario, varias preguntas en relación a las sibilancias y basadas en la metodología del estudio ISAAC fueron realizadas, como ¿ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses? y ¿a qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho?.

Para evaluar la atopia los encuestados tuvieron que responder a las preguntas: ¿ha tenido su hijo/a en el último año síntomas en la nariz y en los ojos como estornudos, moco, congestión nasal, picor, lagrimeo o enrojecimiento?; ¿a qué edad comenzaron estas molestias?; ¿ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz y excepto en el área del pañal?.

Al igual que en la primera fase, se realizaron preguntas para valorar la exposición ambiental del niño: el hábito tabáquico en los padres así como la existencia de moho/humedad en el domicilio del niño.



Se realizó un amplio cuestionario sobre la alimentación del niño similar al de la fase I en el que se evaluó el consumo de diferentes tipos de alimentos: carnes, pescados, frutas, verduras, comida rápida, huevos, bollería industrial, bebidas gaseosas, etc...

Por último se interrogó a los padres/cuidadores del niño sobre la actividad física y el grado de sedentarismo respondiendo a las preguntas: en una semana normal de la vida de su hijo/a, ¿cuántas horas por semana hace su hijo un ejercicio lo suficientemente vigoroso como para que su respiración se acelere o jadee?; durante una semana normal ¿cuántas horas al día (24 horas) dedica su hijo/a a: ver televisión y/o jugar con videoconsolas y/o game-boy y/o ordenador, etc,...

## **4.2. DEFINICIONES.**

En el EISL las sibilancias fueron definidas como una respuesta positiva a la pregunta “¿ha tenido su hijo sibilancias o silbidos en el pecho durante los 12 primeros meses de su vida?. Las sibilancias ocasionales fueron definidas como uno ó dos episodios de sibilancias informados por los padres durante el primer año de vida. Se definieron como sibilancias recurrentes al hecho de haber tenido 3 o más episodios de sibilancias en el primer año de vida.

La validez de constructo y de criterio para la pregunta ¿ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida? ha sido investigada y ratificada.

El cuestionario del EISL ha demostrado ser un instrumento válido para detectar correctamente en los niños de 12-15 meses de edad aquellos niños que habían sufrido sibilancias durante el primer año de vida, independientemente del centro o país en el que fue aplicado. Incluso cuando se aplicaba en estudios comparativos internacionales entre centros de distintos niveles socioculturales<sup>96</sup>.

El asma y la rinitis en los padres fueron definidas como una respuesta positiva a la pregunta ¿tiene asma el padre/madre del niño/a? y ¿tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) el padre/madre del niño/a? respectivamente. El eccema en el niño se definía como una respuesta positiva a la pregunta ¿ha tenido su hijo/a, en sus primeros doce meses de vida, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz y excepto en el área del pañal?. Los resfriados en el niño fueron referidos por los padres respondiendo a la pregunta ¿cuántos resfriados (estornudos, tos, moquillo nasal como

agua, con o sin fiebre) ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida?.

Adicionalmente, se preguntó a los padres si la madre fumó durante el embarazo (si/no); si el niño asistió a guardería en el primer año de vida (si/no); lactancia materna exclusiva (más de 3 meses frente a 3 meses o menos); número de hermanos, número de personas que viven en el mismo domicilio, existencia de moho o manchas de humedad en la casa y la presencia de mascotas en el momento de la realización del cuestionario; nivel educativo alcanzado por la madre (estudios primarios/secundarios frente a universitarios); y la raza (caucásica frente a afroamericana)<sup>15, 29</sup>.

Para el análisis estadístico de los datos se crearon, además, dos nuevas variables:

En primer lugar se creó la variable denominada “evolución de sibilancias”. Ésta fue definida como la presencia o ausencia de sibilancias en la primera y/o segunda fase del estudio. En función de esta variable se establecieron cuatro fenotipos en relación a las sibilancias:

1-Grupo I: sanos (niños que nunca habían tenido sibilancias)

2-Grupo II: remitentes (aquellos niños que presentaron sibilancias en la fase I del estudio pero que desaparecieron al realizar la encuesta de la fase II)

3-Grupo III: persistentes (este grupo incluye a aquellos niños que presentaron sibilancias en ambas fases)

4-Grupo IV: incidentes (a este grupo pertenecen aquellos niños que presentaron sibilancias en la segunda fase del estudio pero no en la primera)

En segundo lugar se creó la variable “dermatitis”. Ésta fue definida como una respuesta positiva a la pregunta de la primera fase ¿ha tenido su hijo/a, en sus primeros 12 meses de vida, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de la boca y la nariz y excepto en el área del pañal? y/o una respuesta positiva a la pregunta de la segunda fase ¿ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de la boca y la nariz y excepto en el área del pañal?.

### **4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para el análisis estadístico de los datos se seleccionaron aquellos niños que completaron los cuestionarios de ambas fases. A la muestra de niños seleccionada (1002 niños) se aplicaron posteriormente los siguientes criterios de limpieza:

1-Eliminar los cuestionarios de los niños que tuvieron el primer episodio de sibilancias más allá de los primeros 12 meses de vida (54 niños).

2-Eliminar los cuestionarios de los niños de edad superior a 24 meses en la primera fase (7 niños).

3-Eliminar los cuestionarios de los niños de edad inferior a 11 meses en la primera fase (0 niños).

4-Eliminar los cuestionarios de los niños que no respondieron a la pregunta ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida? (15 niños).

5-Eliminar los cuestionarios de los niños que no respondieron a la pregunta ¿Cuántos episodios de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo/a en sus primeros doce meses de vida? (57 niños).

Tras aplicar estos criterios, se obtuvo una muestra final de estudio de 867 niños.

Los cuestionarios de las 2 fases fueron escaneados y las respuestas a las preguntas de los mismos fueron introducidas en una base de datos para su posterior análisis.

El estudio estadístico descriptivo se realizó mediante el programa SPSS v15 software (Chicago, IL, USA). Se emplearon tablas de frecuencia con el objetivo de mostrar la prevalencia de las variables analizadas en ambos cuestionarios.

En una segunda fase del estudio descriptivo, y en función de la variable “evolución de sibilancias”, se realizó un nuevo análisis descriptivo de las variables de ambas fases.

Con el objetivo de explorar los posibles factores asociados a la variable “evolución de sibilancias”, se empleó el análisis univariante mediante tablas de contingencia. Para ello, se utilizó el estadístico Chi-cuadrado de Pearson y un grado de significación de  $p \leq 0.05$ . El nivel de significación asociado al estadístico Chi-cuadrado de Pearson representa la probabilidad de obtener un determinado valor de Chi-cuadrado en el caso de que las dos variables sean independientes (hipótesis nula: no existe relación entre 2 variables). Cuando el valor obtenido es menor que 0.05 ( $p \leq 0.05$ ) se rechaza la hipótesis nula y se afirma que existe una asociación significativa entre las variables consideradas. Se usaron los residuos tipificados corregidos para ver en qué grupos existía más asociación. Para los residuos tipificados corregidos se consideraron estadísticamente significativos aquellos cuyo valor fuera mayor que 1.96 o menor que -1.96. El signo del residuo sirve para ver la dirección de la relación entre las categorías de las variables implicadas.

Con el objetivo de analizar la asociación entre los diferentes fenotipos de sibilancias y los factores de riesgo/protección, se realizó un análisis multivariante. Para ello se utilizó la regresión logística multinomial, ya que la variable dependiente (evolución de sibilancias) era politómica (pudiendo tomar los valores de: sanos, remitentes, persistentes o incidentes). Se usaron factores de riesgo o protección que se pudieran asociar con los fenotipos anteriormente descritos. Todas las variables que en el análisis univariante se asociaron de forma estadísticamente significativa ( $p \leq 0.05$ ) fueron empleadas en el análisis multivariante. La odds ratio ajustada (aOR) para la variable “evolución de sibilancias” y el intervalo de confianza del 95% fueron calculados mediante la regresión logística multinomial. Se utilizaron modelos lineales generalizados (GLM) con una distribución binomial y “link logit”, con los factores de riesgo/protección como variables independientes y la “evolución de sibilancias” como variable dependiente. Para el análisis multivariante se empleó el paquete estadístico Stata v10 (College Station, TX, USA).

En la última parte del análisis estadístico, pretendíamos observar en un primer lugar aquellos factores asociados al inicio precoz/tardío de las sibilancias y en un segundo lugar los factores asociados con el hecho de tener o no sibilancias en el primer año de vida. Con este objetivo, se utilizó la regresión de Poisson *Zero-inflated* (ZIP) desarrollada por Lambert<sup>97</sup>, para analizar la variable edad de inicio de las sibilancias. Este análisis se aplica a modelos de datos de conteo que tienen un exceso de ceros, como es nuestro caso. El modelo de regresión ZIP asume que hay dos grupos latentes (no observados). Un individuo en el primer grupo (grupo de “siempre cero”) tomará el valor 0 en la variable respuesta, con una probabilidad de 1, mientras que un individuo del segundo grupo (grupo de “no siempre cero”) podría tener

una respuesta cero, aunque existe una probabilidad distinta de cero de que tenga una respuesta positiva. En la parte inflada del modelo se compara el hecho de no haber tenido sibilancias con el haber tenido, interpretando los coeficientes como Odds Ratio (OR), y en la parte de conteo del modelo, los coeficientes se interpretan como en una regresión de Poisson, en este caso hablaremos de densidad de incidencia (IRR) . El IRR se emplea para medir el riesgo de que se produzca antes un nuevo caso de la enfermedad en los individuos expuestos al factor de riesgo frente a los no expuestos.



## **5. RESULTADOS.**

## **5.1. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA FASE I.**

En esta fase del estudio, un total de 1172 encuestas fueron completadas y analizadas (tasa de participación del 71%).

En la mayor parte de los casos la encuesta fue realizada por la madre (78.1%) (tabla 4). En cuanto al sexo, no hubo grandes diferencias entre niños (55.1%) y niñas (44.9%) (tabla 5). La mayoría de los niños de la encuesta eran de raza blanca (92.3%) con una media de edad en meses de  $16.7 \pm 2.5$  (tablas 6 y 7).

El 43% de los niños había tenido sibilantes en sus primeros doce meses de vida y la mediana de episodios de silbidos fue de 0 (0-99) (tablas 7 y 8). En relación a la edad del primer episodio de sibilantes, la media fue de  $2.5 \pm 3.5$  meses (tabla 7). En un 19.5% de los casos los sibilantes fueron tan importantes como para precisar asistencia en el servicio de urgencias (tabla 8).

La presencia de dermatitis en los primeros doce meses de vida del niño/a, fue referida en un 13.3% de los casos (tabla 8).

El 41.2% de los padres fumaban en el momento de realizar la encuesta, mientras que la proporción de madres que fumaban fue del 28.7%. Sin embargo, la proporción de madres que fumaron durante el embarazo fue del 18.7% (tabla 8).

El asma fue referida por un 3.9% de los padres y por un 6.1% de las madres. Los antecedentes de rinitis fueron positivos en un 12.2% de los padres y en un 13.7% de las madres (tabla 8).

Un 12.1% de los niños había acudido a la guardería en sus primeros doce meses de vida, siendo la media de edad de inicio de  $4.1 \pm 6.6$  meses (tablas 7 y 8).

En cuanto a la duración de la lactancia materna de forma exclusiva, la media en meses fue de  $3.0 \pm 2.9$  (tabla 7).

La mediana en el número de resfriados en los primeros doce meses de vida fue de 3 (0-99), siendo la media de edad del primer resfriado de  $5.1 \pm 3.2$  meses. La mediana en el número de hermanos que tenía la muestra de niños fue de 1 (0-14) y en cuanto al número de personas en total en la casa que vivía el niño, ésta fue de 3 (0-15) (tabla 7).

La existencia de moho (hongos) en la vivienda del niño/a fue referida en un 14% de los encuestados (tabla 8).

En relación a las posibles complicaciones que podían surgir durante el embarazo, las más relevantes fueron las infecciones, referidas en un 20.9% de los casos, y la prematuridad en un 12% (tabla 8).

A continuación se detallan las tablas de frecuencias de las variables más relevantes correspondientes a la primera fase del estudio:

**Tabla 4. Persona que rellenó la encuesta.**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Madre</b>	677	78.1
<b>Padre</b>	45	5.2
<b>Otra</b>	8	0.9
<b>Madre y padre</b>	131	15.1
<b>Ns/Nc</b>	6	0.7
<b>Total</b>	867	100.0

**Tabla 5. Sexo del niño.**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Niña</b>	389	44.9
<b>Niño</b>	478	55.1
<b>Total</b>	867	100.0

**Tabla 6. Raza o etnia del niño/a.**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Blanca</b>	800	92.3
<b>Gitana</b>	10	1.2
<b>Norteafricana</b>	5	0.6
<b>Subsahariana</b>	2	0.2
<b>India-hispanoamericana</b>	28	3.2
<b>Otra</b>	10	1.2
<b>Ns/Nc</b>	12	1.3
<b>Total</b>	870	100.0

**Tabla 7. Tabla descriptiva de las variables cuantitativas más relevantes recogidas en la primera encuesta.**

	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Válidos</b>	<b>Ns/Nc</b>
<b>Edad(meses)</b>	16.69	2.534	15.0	12	24	867	0
<b>¿Cuántos episodios de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida?</b>	1,38	4,187	0	0	99	867	0
<b>¿A qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitidos en el pecho?</b>	2,51	3,527	0	0	12	852	15
<b>¿A qué edad comenzó su hijo/a a ir a la guardería?</b>	4,06	6,643	0	0	27	855	12
<b>¿Cuántos meses alimentó a su hijo/a exclusivamente con leche materna?</b>	3,04	2,901	3.0	0	18	858	9
<b>¿Cuántos resfriados (estornudos, tos, moquillo nasal como agua, con o sin fiebre) ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida?</b>	4,48	6,224	3.0	0	99	838	29
<b>¿Cuántos meses tenía su hijo/a cuándo se resfrió por primera vez?</b>	5,05	3,174	5.0	0	17	837	30
<b>Número de hermanos/as que tiene su hijo/a.</b>	0,73	0,964	1.0	0	14	863	4
<b>¿Cuántas personas, adultos y niños, viven en total en la casa en la que vive el niño/a actualmente?</b>	3,5	1,2	3.0	0	15	864	3

**Tabla 8. Tabla descriptiva de las variables cualitativas más relevantes recogidas en la primera encuesta.**

	<b>NO(%)</b>	<b>SI(%)</b>	<b>Ns/Nc(%)</b>	<b>TOTAL(%)</b>
<b>¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida?</b>	494(57.0)	373(43.0)	0	867(100.0)
<b>En los primeros 12 meses de vida ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho tan importantes como para tener que llevarlo a un servicio de urgencias?</b>	681(78.5)	169(19.5)	17(2.0)	867(100.0)
<b>¿Ha tenido su hijo/a, en sus primeros 12 meses de vida, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de la boca y la nariz y excepto en el área del pañal?</b>	732(84.4)	115(13.3)	20(2.3)	867(100.0)
<b>¿Fuma la madre (o tutora) del niño/a actualmente?</b>	616(71.0)	249(28.7)	2(0.2)	867(100.0)
<b>¿Fuma el padre (o tutor) del niño/a actualmente?</b>	505(58.2)	357(41.2)	5(0.6)	867(100.0)
<b>¿Fumó la madre del niño durante el embarazo del niño/a?</b>	696(80.3)	162(18.7)	9(1.0)	867(100.0)
<b>¿Tiene asma el padre del niño/a?</b>	823(94.9)	34(3.9)	10(1.2)	867(100.0)
<b>¿Tiene asma la madre del niño/a?</b>	808(93.2)	53(6.1)	6(0.7)	867(100.0)
<b>¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) el padre del niño/a?</b>	749(86.4)	106(12.2)	12(1.4)	867(100.0)
<b>¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) la madre del niño/a?</b>	741(85.5)	119(13.7)	7(0.8)	867(100.0)

	<b>NO(%)</b>	<b>SI(%)</b>	<b>Ns/Nc(%)</b>	<b>TOTAL(%)</b>
<b>¿Ha ido su hijo/a a la guardería en sus primeros 12 meses de vida?</b>	755(87.1)	105(12.1)	7(0.8)	867(100.0)
<b>Lactancia materna exclusiva <math>\geq</math> de 3 meses</b>	536(61.8)	331(38.2)	0	867(100.0)
<b>Resfriados en los 3 primeros meses de vida</b>	591(68.2)	276(31.8)	0	867(100.0)
<b>¿Hay moho (hongos) o manchas de humedad en la casa que vive el niño/a?</b>	735(84.8)	121(14.0)	11(1.3)	867(100.0)
<b>Tener al menos 1 hermano</b>	397(45.8)	470(54.2)	0	867(100.0)
<b>¿Durante el embarazo y parto del niño/a al que se refiere esta encuesta tuvo Infecciones?</b>	644(74.3)	181(20.9)	42(4.8)	867(100.0)
<b>¿Durante el embarazo y parto del niño/a al que se refiere esta encuesta tuvo prematuridad?</b>	718(82.8)	104(12.0)	45(5.2)	867(100.0)

## **5.2. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA FASE II.**

En esta segunda fase de nuestro trabajo, las encuestas fueron respondidas, de forma similar a la primera fase, en su mayoría por la madre (90%) (tabla 9). Un 45.9% de los casos eran niñas y un 54.1% eran niños (tabla 10). La media de edad en meses fue de  $40.5 \pm 4.4$  (tabla 11).

Un 18.5% de los niños había presentado sibilantes en los doce meses previos a la realización de la encuesta (tabla 12). En un 2.5% de los casos, los sibilantes limitaron las actividades diarias de los padres y en un 2.9% de los casos modificaron la vida familiar (tablas 13 y 14).

En cuanto a la media de edad del primer episodio de sibilantes, ésta fue de  $3.9 \pm 7.1$  meses. La media de edad del último episodio fue de  $9.9 \pm 14.4$  meses (tabla 11).

Un 10.1% de los niños había presentado síntomas de rinitis (estornudos, moco, congestión nasal, picor, lagrimeo o enrojecimiento) en el último año previo a la encuesta (tabla 12). La media de edad de comienzo de estas molestias fue de  $1.9 \pm 6.6$  meses (tabla 11).

La dermatitis en el último año la presentaron el 17.2% de los niños (tabla 12). En cuanto al hábito tabáquico, en el momento de realizar la encuesta fumaban un 28.4% de las madres y un 38.9% de los padres (tabla 12).

Las manchas de humedad y/o moho en la casa del niño estaban presentes en un 6.3% de los casos (tabla 12). La variable "dermatitis", tuvo una respuesta positiva en el 26.4% de los niños (tabla 12).



A continuación se detallan las tablas resumen de las variables más relevantes correspondientes a la segunda fase del estudio:

**Tabla 9. Persona que rellenó la encuesta.**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Madre</b>	780	90.0
<b>Padre</b>	70	8.1
<b>Padre y madre</b>	2	0.2
<b>Otra</b>	11	1.3
<b>Ns/Nc</b>	4	0.5
<b>Total</b>	867	100.0

**Tabla 10. Sexo del niño.**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Niño</b>	469	54.1
<b>Niña</b>	398	45.9
<b>Total</b>	867	100.0

**Tabla 11. Tabla descriptiva de las variables cuantitativas más relevantes de la segunda fase del estudio.**

	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Total</b>	<b>Ns/Nc</b>
<b>Edad( en meses)</b>	40.5	4.398	40,0	22	50	867	0
<b>¿A qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho?</b>	3,94	7,121	0	0	36	867	0
<b>¿A qué edad tuvo su hijo/a el último episodio de silbidos o pitos en el pecho?</b>	9,94	14,377	0	0	47	867	0
<b>¿A qué edad comenzaron las molestias de síntomas en la nariz y en los ojos como estornudos, moco, congestión nasal, picor, lagrimeo o enrojecimiento?</b>	1,93	6,646	0	0	40	867	0

**Tabla 12. Tabla descriptiva de las variables cualitativas más relevantes de la segunda fase del estudio.**

	<b>NO(%)</b>	<b>SI(%)</b>	<b>Ns/Nc(%)</b>	<b>TOTAL(%)</b>
<b>¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?</b>	707(81.5)	160(18.5)	0	867(100.0)
<b>¿Ha tenido su hijo/a en el último año síntomas en la nariz y en los ojos como estornudos, moco, congestión nasal, picor, lagrimeo o enrojecimiento?</b>	779(89.9)	88(10.1)	0	867(100.0)
<b>¿Ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz y excepto en el área del pañal?</b>	717(82.7)	149(17.2)	1(0.1)	867(100.0)
<b>¿Fuma la madre del niño/a actualmente?</b>	621(71.6)	246(28.4)	0	867(100.)
<b>¿Fuma el padre del niño/a actualmente?</b>	530(61.1)	337(38.9)	0	867(100.0)
<b>¿Tiene la casa del niño manchas de humedad y/o moho en la pared o en el techo?</b>	812(93.7)	55(6.3)	0	867(100.0)
<b>Dermatitis</b>	618(71.3)	229(26.4)	20(2.3)	867(100.0)

**Tabla 13. En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿limitaron las actividades diarias de los padres del niño/a?**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sí</b>	22	2.5
<b>No</b>	300	34.6
<b>Nunca ha tenido pitos</b>	544	62.7
<b>Ns/Nc</b>	1	0.1
<b>Total</b>	867	100.0

**Tabla 14. En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿han modificado la vida familiar?**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sí</b>	25	2.9
<b>No</b>	298	34.4
<b>Nunca ha tenido pitos</b>	543	62.6
<b>Ns/Nc</b>	1	0.1
<b>Total</b>	867	100.0

### **5.3. ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES EN FUNCIÓN DE LA VARIABLE “EVOLUCIÓN DE SIBILANCIAS”.**

En esta parte del estudio y utilizando como variable dependiente “evolución de sibilancias”, se hizo un análisis descriptivo de cada una de las variables de las fases I y II. Como se comentó en el apartado de material y métodos, se establecieron cuatro fenotipos en función de esta variable:

- 1-Grupo I: sanos
- 2-Grupo II: remitentes
- 3-Grupo III: persistentes
- 4-Grupo IV: incidentes

El número de niños correspondiente a cada grupo se detalla en la siguiente tabla:

**Tabla 15. Evolución de las sibilancias de la fase I a la fase II.**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sanos</b>	446	51.4
<b>Remitentes</b>	261	30.1
<b>Incidentes</b>	48	5.5
<b>Persistentes</b>	112	12.9
<b>Total</b>	867	100.0

En la siguiente tabla se describen las frecuencias de las variables más relevantes en función de cada uno de los fenotipos de sibilancias descritos:

**Tabla 16. Análisis descriptivo de las variables en función de la variable “evolución de sibilancias”.**

	<b>SANOS</b> <b>n(%)</b>	<b>REMITENTES</b> <b>n(%)</b>	<b>INCIDENTES</b> <b>n(%)</b>	<b>PERSISTENTES</b> <b>n(%)</b>
<b>SEXO MASCULINO</b>	212 (47.5)	174 (66.7)	26 (54.2)	66 (58.9)
<b>MADRE FUMADORA DURANTE EL EMBARAZO</b>	66 (14.9)	60 (23.3)	10 (20.8)	26 (23.4)
<b>ASMA EN EL PADRE</b>	15 (3.4)	8 (3.1)	1 (2.1)	10 (9.1)
<b>ASMA EN LA MADRE</b>	19 (4.3)	23 (8.9)	2 (4.2)	9 (8)
<b>ASISTENCIA GUARDERÍA EN EL PRIMER AÑO</b>	42 (9.5)	48 (18.5)	2 (4.2)	13 (11.8)
<b>LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA ≥3 MESES</b>	187 (41.9)	88 (33.7)	19 (39.6)	37 (33)
<b>MOHOS EN DOMICILIO</b>	48 (10.9)	47 (18.3)	8 (16.7)	18 (16.4)
<b>RESFRIADOS EN LOS 3 PRIMEROS MESES</b>	106 (23.8)	111 (42.5)	11 (22.9)	48 (42.9)
<b>DERMATITIS</b>	92 (21.4)	72 (27.7)	21 (43.8)	44 (40.4)
<b>TENER AL MENOS UN HERMANO</b>	222 (49.8)	149 (57.1)	26 (54.2)	73 (112)
<b>INFECCIONES EN EL EMBARAZO</b>	82 (19.2)	61 (24.9)	16 (33.3)	22 (21)
<b>PROBLEMAS DE PLACENTA</b>	19 (4.5)	10 (4.2)	1 (2.1)	10 (9.7)
<b>PREMATURIDAD</b>	44(10.3)	32 (13.1)	8 (16.7)	20 (19.6)

#### 5.4. ANALISIS UNIVARIANTE. TABLAS DE CONTINGENCIA.

A continuación se detallan las tablas de contingencia correspondientes a las variables más relevantes y que mostraron una asociación significativa con los fenotipos creados en relación a la variable “evolución de sibilancias”. Se tuvo en cuenta tanto el grado de significación como los residuos corregidos tipificados:

**Tabla 17. Sexo del niño.**

	Fenotipo				Total
	Sanos n(%)	Remitentes n(%)	Incidentes n(%)	Persistentes n(%)	
<b>Niña</b>	234*	87*	22	46	389
	52.5%	33.3%	45.8%	41.1%	44.9%
<b>Niño</b>	212*	174*	26	66	478
	47.5%	66.7%	54.2%	58.9%	55.1%
<b>Total</b>	446	261	48	112	867
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 24.12$  (p<0.0001), \* Residuos corregidos significativos (p< 0.01)

**Tabla 18. ¿Fumó la madre del niño durante el embarazo del niño/a?**

	Fenotipo				Total
	Sanos n(%)	Remitentes n(%)	Incidentes n(%)	Persistentes n(%)	
<b>No</b>	376*	197**	38	85	696
	85.1%	76.7%	79.2%	76.6%	81.1%
<b>Sí</b>	66*	60**	10	26	162
	14.9%	23.3%	20.8%	23.4%	18.9%
<b>Total</b>	442	257	48	111	858
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 9.46$  (p<0.05), \*Residuos corregidos significativos (p<0.01), \*\*Residuos corregidos significativos (p<0.05)

**Tabla 19. ¿Tiene asma el padre del niño/a?**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes n(%)</b>	
<b>No</b>	428 96.6%	248 96.9%	47 97.9%	100* 90.9%	823 96.0%
<b>Sí</b>	15 3.4%	8 3.1%	1 2.1%	10* 9.1%	34 4.0%
<b>Total</b>	443 100.0%	256 100.0%	48 100.0%	110 100.0%	857 100.0%

$\chi^2 = 8.90$  (p<0.05), \* Residuos corregidos significativos (p< 0.01)

**Tabla 20. ¿Tiene asma la madre del niño/a?**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes nj(%)</b>	
<b>No</b>	425* 95.7%	234* 91.1%	46 95.8%	103 92.0%	808 93.8%
<b>Sí</b>	19* 4.3%	23* 8.9%	2 4.2%	9 8.0%	53 6.2%
<b>Total</b>	444 100.0%	257 100.0%	48 100.0%	112 100.0%	861 100.0%

$\chi^2 = 7.19$  (no significativo), \* Residuos corregidos significativos (p< 0.05)



**Tabla 21. ¿Ha ido su hijo/a a la guardería en sus primeros 12 meses de vida?**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes n(%)</b>	
<b>No</b>	400*	212*	46	97	755
	90.5%	81.5%	95.8%	88.2%	87.8%
<b>Sí</b>	42*	48*	2	13	105
	9.5%	18.5%	4.2%	11.8%	12.2%
<b>Total</b>	442	260	48	110	860
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 15.42$  ( $p < 0.05$ ), \* Residuos corregidos significativos ( $p < 0.01$ )

**Tabla 22. Lactancia materna exclusiva  $\geq$  de los 3 meses.**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes n(%)</b>	
<b>No</b>	259*	173	29	75	536
	58.1%	66.3%	60.4%	67.0%	61.8%
<b>Sí</b>	187*	88	19	37	331
	41.9%	33.7%	39.6%	33.0%	38.2%
<b>Total</b>	446	261	48	112	867
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 6.15$  (no significativo), \* Residuos corregidos significativos ( $p < 0.05$ )

**Tabla 23. ¿Hay moho (hongos) o manchas de humedad en la casa que vive el niño/a?**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes n(%)</b>	
<b>No</b>	393*	210**	40	92	735
	89.1%	81.7%	83.3%	83.6%	85.9%
<b>Sí</b>	48*	47**	8	18	121
	10.9%	18.3%	16.7%	16.4%	14.1%
<b>Total</b>	441	257	48	110	856
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 8.20$  ( $p < 0.05$ ), \* Residuos corregidos significativos ( $p < 0.01$ ) \*\* residuos corregidos significativos ( $p < 0.05$ )

**Tabla 24. Dermatitis.**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes n(%)</b>	
<b>No</b>	338*	188	27*	65*	618
	78.6%	72.3%	56.3%	59.6%	73.0%
<b>Sí</b>	92*	72	21*	44*	229
	21.4%	27.7%	43.8%	40.4%	27.0%
<b>Total</b>	430	260	48	109	847
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 23.61$  ( $p < 0.0001$ ), \*Residuos corregidos significativos ( $p < 0.01$ )

**Tabla 25. Tener al menos un hermano.**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes n(%)</b>	
<b>No</b>	224*	112	22	39*	397
	50.2%	42.9%	45.8%	34.8%	45.8%
<b>Sí</b>	222*	149	26	73*	470
	49.8%	57.1%	54.2%	65.2%	54.2%
<b>Total</b>	446	261	48	112	867
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 9.83$  (p < 0.05), \*Residuos corregidos significativos (p < 0.01)

**Tabla 26. Resfriados en los 3 primeros meses de vida.**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes n(%)</b>	
<b>Sí</b>	340*	150*	37	64*	591
	76.2%	57.5%	77.1%	57.1%	68.2%
<b>No</b>	106*	111*	11	48*	276
	23.8%	42.5%	22.9%	42.9%	31.8%
<b>Total</b>	446	261	48	112	867
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0 %

$\chi^2 = 35.16$  (p < 0.0001), \*Residuos corregidos significativos (p < 0.01)

**Tabla 27. Durante el embarazo y parto del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿tuvo infecciones?**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes (%)</b>	
<b>Sí</b>	82*	61	16*	22	181
	19.2%	24.9%	33.3%	21.0%	21.9%
<b>No</b>	345*	184	32*	83	644
	80.8%	75.1%	66.7%	79.0%	78.1%
<b>Total</b>	427	245	48	105	825
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0 %

$\chi^2 = 6.82$  (no significativo), \*Residuos corregidos significativos ( $p < 0.05$ )

**Tabla 28. Durante el embarazo y parto del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿tuvo problemas de la placenta?**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes n(%)</b>	
<b>Sí</b>	19	10	1	10*	40
	4.5%	4.2%	2.1%	9.7%	4.9%
<b>No</b>	407	230	46	93*	776
	95.5%	95.8%	97.9%	90.3%	95.1%
<b>Total</b>	426	240	47	103	816
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 6.34$  (no significativo), \*Residuos corregidos significativos ( $p < 0.01$ )

**Tabla 29. Durante el embarazo y parto del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿tuvo prematuridad?**

	<b>Fenotipo</b>				<b>Total</b>
	<b>Sanos n(%)</b>	<b>Remitentes n(%)</b>	<b>Incidentes n(%)</b>	<b>Persistentes n(%)</b>	
<b>No</b>	384*	212	40	82*	718
	89.7%	86.9%	83.3%	80.4%	87.3%
<b>Sí</b>	44*	32	8	20*	104
	10.3%	13.1%	16.7%	19.6%	12.7%
<b>Total</b>	428	244	48	102	822
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2 = 7.34$  (no significativo), \*Residuos corregidos significativos ( $p < 0.05$ )

## **5.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.**

### 5.5.1. Regresión Logística Multinomial.

En este apartado del análisis multivariante, y empleando como variable dependiente la variable “evolución de sibilancias”, el objetivo era evaluar qué factores en el primer año de vida estaban asociados a cada uno de los fenotipos de sibilancias descritos anteriormente (remitentes, incidentes y persistentes).

En el grupo de niños “remitentes”, los factores de riesgo que mostraron una asociación significativa fueron: sexo masculino, madre fumadora en el embarazo, asistencia a guardería en los primeros doce meses de vida, moho en la casa y tener resfriados en los 3 primeros meses de vida.

En el grupo “incidentes”, los dos factores de riesgo que presentaron una asociación significativa fueron la presencia de dermatitis y las infecciones en el embarazo.

En el último grupo, “persistentes”, los factores de riesgo asociados de forma significativa fueron: sexo masculino, madre fumadora durante el embarazo, asma en el padre, tener dermatitis, tener al menos un hermano, resfriados en los 3 primeros meses y la prematuridad.

Los resultados de este análisis quedan reflejados en la siguiente tabla:

**Tabla 30. Asociaciones ajustadas entre los factores de riesgo/protección y los fenotipos en función de la variable “evolución de sibilancias” (odds ratio e intervalo de confianza del 95%).**

	REMITENTES	INCIDENTES	PERSISTENTES
	ORa(IC95%)	ORa(IC95%)	ORa(IC95%)
<b>SEXO MASCULINO</b>	2.17 (1.52-3.10)	1.31 (0.69-2.47)	1.63 (1.01-2.64)
<b>MADRE FUMADORA DURANTE EL EMBARAZO</b>	1.78 (1.15-2.77)	1.55 (0.72-3.35)	2.06 (1.17-3.62)
<b>ASMA EN EL PADRE</b>	0.87 (0.32-2.35)	0.71 (0.09-5.97)	3 (1.11-8.11)
<b>ASMA EN LA MADRE</b>	1.91 (0.10-3.64)	0.86 (0.19-3.80)	1.40 (0.55-3.56)
<b>ASISTENCIA A GUARDERIA EN EL PRIMER AÑO</b>	2.25 (1.36-3.72)	0.41 (0.09-1.82)	1.48 (0.69-3.15)
<b>LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA ≥ 3 MESES</b>	0.74 (0.51-1.08)	1.04 (0.56-1.93)	0.87 (0.53-1.43)
<b>MOHOS EN DOMICILIO</b>	1.78 (1.09-2.91)	1.40 (0.60-3.24)	1.38 (0.71-2.67)
<b>DERMATITIS</b>	1.14 (0.77-1.69)	2.89 (1.54-5.45)	2.12 (1.30-3.48)
<b>TENER AL MENOS UN HERMANO</b>	1.36 (0.96-1.93)	1.18 (0.62-2.24)	2.30 (1.38-3.78)
<b>RESFRIADOS EN LOS TRES PRIMEROS MESES</b>	2.05 (1.43-2.96)	0.84 (0.41-1.75)	1.73 (1.05-2.84)
<b>INFECCIONES EN EL EMBARAZO</b>	1.47 (0.97-2.23)	2.49 (1.25-4.93)	1.06 (0.56-2.01)
<b>PROBLEMAS DE PLACENTA</b>	0.643 (0.27-1.54)	0.38 (0.04-3.25)	1.82 (0.79-4.19)
<b>PREMATURIDAD</b>	1.21 (0.69-2.13)	2.19 (0.94-5.13)	2.10 (1.09-4.05)

### 5.5.2. Regresión de Poisson *Zero-inflated*.

En un primer lugar se analizaron los factores asociados a la aparición precoz o tardía de las sibilancias. Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa con las variables (según IRR y grado de significación): presencia de moho en la casa que vive el niño, tener resfriados en los 3 primeros meses de vida y la prematuridad. Los resultados de ORa y el IC del 95% muestran que la existencia de moho en el domicilio influiría en el inicio tardío de sibilancias. Los otros dos factores se asocian al inicio precoz (tabla 31).

En un segundo lugar, las variables que se asociaron de forma significativa (según ORa y grado de significación) con el hecho de tener sibilancias en el primer año de vida fueron: sexo masculino, madre fumadora en el embarazo, asma en la madre, asistencia a guardería en los doce primeros meses de vida, moho en la casa, resfriados en los tres primeros meses de vida y tener al menos un hermano (tabla 32).

Los resultados de este apartado quedan resumidos en las dos tablas siguientes:



**Tabla 31. Factores asociados al inicio precoz/tardío de las sibilancias.**

	<b>IRR</b>	<b>IC95%</b>
<b>Sexo masculino</b>	0.99	0.90-1.09
<b>Madre fumadora durante el embarazo</b>	0.93	0.83-1.04
<b>Asma en el padre</b>	0.92	0.73-1.15
<b>Asma en el madre</b>	0.99	0.84-1.16
<b>Asistencia a guardería en el primer año</b>	1.07	0.95-1.21
<b>Lactancia materna exclusiva <math>\geq 3</math> meses</b>	1.03	0.94-1.14
<b>Humedad/moho en la casa del niño</b>	1.16*	1.03-1.30
<b>Resfriados en los 3 primeros meses</b>	0.57*	0.52-0.63
<b>Dermatitis</b>	1.04	0.94-1.15
<b>Tener al menos un hermano</b>	0.96	0.87-1.05
<b>Infecciones en el embarazo</b>	1.00	0.89-1.11
<b>Problemas de placenta</b>	0.94	0.75-1.18
<b>Prematuridad</b>	0.86*	0.75-0.99

\* resultado significativo ( $p < 0.05$ )

**Tabla 32. Factores relacionados con tener sibilancias en el primer año de vida.**

	<b>Ora</b>	<b>IC95%</b>
<b>Sexo masculino</b>	2.04*	1.48-2.80
<b>Madre fumadora durante el embarazo</b>	1.65*	1.11-2.45
<b>Asma en el padre</b>	1.68	0.74-3.80
<b>Asma en el madre</b>	1.89*	1.01-3.56
<b>Asistencia a guardería en el primer año</b>	2.26*	1.39-3.66
<b>Lactancia materna &gt;=3 meses</b>	0.77	0.56-1.07
<b>Humedad/moho en la casa del niño</b>	1.72*	1.11-2.69
<b>Resfriados antes de los 3 meses</b>	2.17*	1.55-3.03
<b>Dermatitis</b>	1.22	0.86-1.74
<b>Tener al menos 1 hermano</b>	1.57*	1.14-2.15
<b>Infecciones en el embarazo</b>	1.19	0.80-1.75
<b>Problemas de placenta</b>	0.98	0.48-2.03
<b>Prematuridad</b>	1.33	0.82-2.16

\*resultado significativo (p<0.05)

## **6. DISCUSION.**

En la muestra de lactantes que fue seleccionada para nuestro estudio, se pretendía evaluar en un primer lugar la evolución de las sibilancias así como identificar qué factores de riesgo/protección se asociaban a cada uno de los fenotipos de sibilancias que fueron establecidos en función de la variable creada “evolución de sibilancias”. Este trabajo ha puesto de manifiesto que los diferentes patrones de sibilancias se asocian a diferentes factores de riesgo/protección, si bien es cierto que algunos factores han sido relacionados con más de un fenotipo.

### **6.1. SIBILANCIAS REMITENTES.**

En el caso del grupo de niños con “sibilancias remitentes”, los factores de riesgo que asociaron de forma significativa fueron: el sexo masculino, el fumar de la madre durante el embarazo, la asistencia a guardería en los primeros doce meses de vida, la existencia de moho en la vivienda del niño y tener resfriados en los tres primeros meses de vida.

#### 6.1.1. Sexo Masculino.

En relación a la primera variable, sexo masculino, los resultados obtenidos en nuestro estudio están en concordancia con los datos obtenidos en trabajos previos. Los resultados globales del EISL<sup>29</sup> han mostrado una serie de factores de riesgo asociados a sibilancias en el primer año de vida. Entre otros, el sexo varón aparecía como un factor de riesgo para sibilancias recurrentes durante los primeros meses de vida.

En el estudio de Sheriff <sup>31</sup> llevado a cabo en el Reino Unido, pretendían investigar posibles factores de riesgo para los diferentes patrones de sibilancias en preescolares. Encontraron que el sexo varón estaba relacionado con el grupo de niños que presentaron sibilantes en los 6 primeros meses de vida.

En otro trabajo realizado en lactantes holandeses<sup>119</sup> el objetivo era investigar la prevalencia y los factores de riesgo asociados a sibilancias en el primer año de vida. Establecieron tres grupos de sibilancias: ocasionales, recurrentes (tres ó más episodios de sibilancias en el primer año de vida) y severas (aquellos que precisaron asistencia en urgencias o ingreso hospitalario) y encontraron que el sexo masculino se asociaba a este último grupo.

Se ha descrito que, en general, los niños son más susceptibles a padecer asma en edades tempranas, mientras que las niñas son más susceptibles de padecerla de forma más tardía. Esto podría estar relacionado con el hecho de que los niños tengan las vías aéreas más pequeñas en relación al tamaño pulmonar, lo que podría causar una mayor sensibilidad a irritantes u otros agentes inhalados.

En un estudio realizado en Suecia<sup>120</sup>, observaron que podría haber un componente hereditario asociado al sexo que afectaría a la susceptibilidad a presentar sibilancias de forma temprana. El patrón de herencia estaría relacionado con genes ligados al cromosoma X, ya que son más susceptibles de ser mostrados en los niños al tener un solo cromosoma X.

Por otra parte, se ha observado que inmediatamente tras el nacimiento los varones tienen flujos espiratorios menores que las niñas,

al menos hasta los primeros doce meses de vida <sup>40, 121</sup>. Las diferencias observadas en ambos sexos podrían reflejar diferencias tanto en la estructura como en el tono de la vía respiratoria entre ambos sexos <sup>43</sup>. En el caso de los niños, habría una mayor cantidad de músculo liso bronquial y un mayor espesor de la pared bronquial. Por otra parte, la tasa de crecimiento de las vías aéreas periféricas y del parénquima pulmonar podría ser diferente entre niños y niñas<sup>121</sup>. Esto podría explicar, en parte, la mayor susceptibilidad a enfermedades respiratorias de forma temprana en los niños.

#### 6.1.2. Madre fumadora durante el embarazo.

El hábito de fumar de la madre durante el embarazo ha sido también relacionado con este fenotipo de sibilancias. En el trabajo de Martínez <sup>32</sup>, para el fenotipo de sibilancias transitorias se establecen como factores de riesgo: el sexo masculino, el hábito de fumar de la madre, las infecciones virales, una función respiratoria disminuida desde el nacimiento, madres jóvenes, recién nacidos a término con bajo peso y la alimentación artificial.

Previamente, en el estudio de Stein<sup>122</sup>, ya se había indicado que los niños de madres que fumaban durante el embarazo presentaban valores más bajos en determinados parámetros de la espirometría que aquellos niños cuyas madres no fumaron. Los factores que determinan la asociación entre los sibilantes en edades tempranas y el hábito tabáquico no están del todo definidos. Es probable que la alteración en la función pulmonar causada por la exposición prenatal al tabaco esté asociada a la aparición de sibilantes inducida por infecciones virales. Esta situación no ocurría si la exposición al tabaco era postnatal. El riesgo de sibilancias durante los 3 primeros años de vida estaba

asociado de forma significativa con la exposición prenatal al tabaco. Sin embargo, este riesgo disminuía bruscamente en edades posteriores. Aunque se ha descrito que los niños presentan una mayor predisposición a desarrollar sibilantes que las niñas, en este trabajo encontraron que la asociación entre los sibilantes y la exposición al tabaco in utero era mayor para las niñas.

En el trabajo publicado por Magnusson<sup>123</sup> pretendían evaluar la relación entre el fumar de la madre durante el embarazo con el desarrollo de sibilancias, asma y enfermedades alérgicas (fiebre del heno y eccema atópico). En relación a las sibilancias, parece que la exposición prenatal al tabaco afecta negativamente a la función pulmonar y aumenta la susceptibilidad a factores que pueden producir sibilancias, como las infecciones virales o la exposición postnatal al tabaco. Aunque en este trabajo los resultados no son concluyentes, se ha sugerido que la disminución en el crecimiento y/o desarrollo pulmonar tras la exposición prenatal al tabaco podría estar causada por toxinas como la nicotina y el monóxido de carbono. Otros autores consideran que se trata realmente de la combinación de los efectos de varias toxinas.

En un estudio realizado posteriormente en Japón<sup>124</sup>, al igual que en el trabajo anterior, estudiaron la relación entre la exposición perinatal al tabaco y el desarrollo de sibilantes, asma y eccema atópico. Contrariamente a los datos publicados por otros autores, en este trabajo concluyeron que la exposición prenatal al tabaco no estaba relacionada con el riesgo de sibilancias. Sin embargo, la exposición postnatal sí estaba relacionada. En el caso del asma y el eccema atópico, no encontraron asociación significativa con la exposición perinatal al tabaco.

En el mismo sentido, en el estudio de Visser y cols.<sup>119</sup>, al igual que en otro estudio reciente<sup>125</sup>, encontraron que no existía una asociación entre el hecho de fumar de la madre durante el embarazo y las sibilancias en el niño durante el primer año de vida.

En el contexto del “Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood”<sup>126</sup>, se llevó a cabo un estudio para evaluar qué factores influían en la función pulmonar de 411 neonatos. Concluyeron que tanto un índice alto de masa corporal como el fumar de la madre durante el tercer trimestre del embarazo se relacionaban con una reducción en la función pulmonar de los neonatos. Otros factores como la historia familiar de atopia no afectaban ni a la función pulmonar ni a la respuesta bronquial. El sexo tampoco influía en la función pulmonar de la cohorte de neonatos estudiada, en contraste con otros trabajos en los que la función pulmonar disminuida en varones constituía un factor que predispone para el desarrollo posterior de sibilancias.

En ese mismo año, en otro trabajo realizado por Pirastu y cols.<sup>127</sup>, el “Disturbi Respiratori nell’infanzia e Ambiente in Sardegna” (DRIAS), pretendían relacionar la exposición ambiental a moho y tabaco en el domicilio con síntomas respiratorios y de alergia. Se observó que los sibilantes y el asma tenían una mayor prevalencia entre las mujeres que fumaron durante el embarazo en comparación con las que nunca fumaron, hecho que estaría probablemente relacionado con alteraciones en el crecimiento fetal y con la disminución de la función pulmonar. Esta prevalencia era mayor si la exposición a tabaco se asociaba a una historia familiar de atopia, tanto para sibilancias como para el asma.

En otros estudios también se ha observado que el fumar durante el embarazo actuaría como un factor de riesgo para el desarrollo



posterior de sibilancias. En el trabajo de Civelek<sup>128</sup> investigaron los factores de riesgo asociados a los diferentes fenotipos de sibilancias. Establecieron cuatro fenotipos: sibilantes con rinitis, sibilantes con rinoconjuntivitis, sibilancias atópicas, sibilancias no atópicas y sibilantes frecuentes (4 ó más episodios de sibilantes al año). Encontraron, entre otros, que el hábito tabáquico durante la gestación era un factor de riesgo asociado a la mayoría de los fenotipos descritos. La exposición al tabaco podría conducir a un nacimiento prematuro del niño y causar un retraso en el desarrollo pulmonar en el período prenatal e hiperreactividad bronquial en el período postnatal.

En el grupo de trabajo de Medicina Preventiva de la Universidad de California, Wang y cols.<sup>129</sup> partían de la hipótesis de que las variantes funcionales del gen que codifica el receptor  $\beta$ 2-adrenérgico (que interviene en la broncodilatación) influyen en la aparición de sibilantes. Encontraron que tanto la exposición a tabaco in utero como la exposición postnatal estaban asociadas con un incremento en el riesgo de sibilancias. Este riesgo era mayor para los niños con el genotipo *Arg16ARg* o 2 copias del diplotipo *ARg16-Gln27*. Dada la elevada prevalencia de sibilancias en la infancia, concluyeron en la necesidad de realizar intervenciones destinadas a reducir la exposición al tabaco, sobre todo en aquellos niños genéticamente susceptibles a los efectos adversos del tabaco.

La susceptibilidad genética a padecer sibilantes y asma también ha sido estudiada por otros grupos. La enzima Glutation S-Transferasa P1 (GSTP1) juega un papel importante en una serie de patologías respiratorias. En un estudio llevado a cabo en Taiwan<sup>130</sup> investigaron la relación entre variantes en la secuencia de ADN en el locus GSTP1 y la patogénesis del asma. Estas variantes podrían contribuir a la

susceptibilidad al estrés oxidativo y la inflamación de la vía aérea, que son claves en la patogénesis del asma. Los resultados de este trabajo permitieron concluir que estas variantes contribuyen al desarrollo de asma y sibilantes e incrementaría la susceptibilidad a los efectos adversos de la exposición *in utero* al tabaco.

### 6.1.3. Asistencia a guardería en los doce primeros meses de vida.

Otro factor de riesgo que se ha relacionado con las sibilancias remitentes es la asistencia precoz a guarderías. En 2004, el grupo de Salam<sup>131</sup> partía de la hipótesis de que la exposición temprana en el primer año de vida a determinados factores ambientales podría estar asociada con la aparición de sibilancias transitorias o incluso asma persistente. Entre los factores de riesgo estudiados incluyeron: la alimentación, tener hermanos y la asistencia a guardería. Los resultados del estudio concluyeron que existía un riesgo aumentado de sibilancias tempranas transitorias en los niños que asistían a guardería. Este riesgo era mayor si la asistencia se producía antes de los 4 meses de edad. Los resultados estaban en consonancia con la hipótesis de que las infecciones respiratorias se propagan de forma temprana en las guarderías y, por tanto, se incrementa el riesgo de sibilancias tempranas transitorias.

En otro trabajo realizado en Singapur<sup>132</sup> evaluaron la influencia de la exposición perinatal a determinados factores ambientales en el desarrollo de sensibilización, dermatitis atópica y sibilancias en el primer año de vida. Identificaron que la exposición postnatal al tabaco y la asistencia a guardería constituían factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias de forma temprana. Estos hallazgos concuerdan con el hecho de que las sibilancias en la infancia están

relacionadas con agentes desencadenantes no alérgicos e irritantes, causando una hiperreactividad bronquial transitoria.

El impacto que presenta la asistencia a guardería en los síntomas respiratorios y de atopia varía entre diferentes estudios de diferentes países. La cuestión de si esta asistencia supone un riesgo o una protección para el desarrollo posterior de asma o de enfermedades alérgicas ha sido ampliamente estudiada y los resultados son controvertidos. En el estudio llevado a cabo por Hagerhed-Engman y cols.<sup>133</sup> encontraron que la asistencia a guardería estaba asociada con un incremento en el riesgo de desarrollo de síntomas relacionados con infecciones respiratorias, así como de eccema y reacciones alérgicas alimentarias.

En otro trabajo realizado posteriormente<sup>134</sup>, diferenciaron los fenotipos de sibilancias para identificar factores prenatales, perinatales y en la infancia que pudieran servir como predictores de cada uno de los fenotipos. En el caso de las sibilancias en preescolares, los factores que tuvieron una asociación significativa fueron: las infecciones respiratorias, la lactancia materna, una historia personal de alergia, la asistencia a guardería, una historia familiar de asma, tener padres fumadores y vivir en casas con muchas personas viviendo dentro. La asistencia a guardería y vivir en casas con muchos individuos se relacionan con las infecciones respiratorias, ya que son factores fuente de infecciones virales<sup>135</sup>. Estos niños tienen con más frecuencia sibilancias a edades tempranas. Sin embargo, esta exposición temprana podría proteger frente al desarrollo posterior de enfermedades alérgicas incluyendo el asma. El mecanismo por el que la exposición a otros niños en edades tempranas podría prevenir el desarrollo de estas patologías no es conocido. Podría ser que las infecciones que estimulan

una respuesta Th1-like, incluyendo la producción de interferón- $\gamma$  que inhibe la proliferación de células Th2, durante este período crítico de maduración pudiera jugar un papel importante inhibiendo la respuesta Th2 que está presente de forma predominante en los recién nacidos<sup>42</sup>.

Estos hallazgos son similares a otros trabajos publicados. En otro estudio llevado a cabo en 2008 en Reino Unido<sup>136</sup> llegan también a la conclusión de que los niños que asistieron a guardería tenían un riesgo aumentado de presentar sibilancias transitorias, pero el riesgo de presentarlas a la edad de 5 años estaba reducido. Esta asociación era mayor en los niños que comenzaron a asistir a guardería entre los 6 y los 12 meses de vida. Durante este período se produce la maduración del sistema inmune, por lo que ciertas exposiciones en esta edad pueden promover la maduración efectiva de la respuesta inmune.

En este sentido, Hagendorens y cols.<sup>132</sup> observaron que la asistencia a guardería podría proteger contra la sensibilización atópica. Esta situación estaría determinada por un aumento de la presencia de infecciones respiratorias a través del contacto con otros niños en edades tempranas. Este hecho podría cambiar la respuesta de linfocitos T helper tipo 2 a una respuesta Th 1. Sin embargo, este efecto estaría restringido a los niños, sugiriendo que los factores ambientales podrían interactuar con factores genéticos específicos de género en su implicación en el proceso de sensibilización. De hecho, recientemente ha sido demostrado que un polimorfismo en los linfocitos T citotóxicos antígeno 4, que juega un importante papel en la activación y diferenciación de las células T, está significativamente asociado a una elevación de la IgE total y rinitis alérgica en el sexo femenino, pero no en el masculino.

En el estudio realizado en niños holandeses por Visser y cols.<sup>119</sup> evaluaron los factores de riesgo asociados a sibilancias en su primer año de vida. En este trabajo observaron que había diferentes factores de riesgo entre el grupo de sibilancias ocasionales, sibilancias recurrentes y sibilancias severas. Encontraron que la asistencia a guardería se presentaba como factor de riesgo asociado tanto al grupo de sibilancias ocasionales, recurrentes como al de sibilancias severas. El papel de la asistencia a guardería es interesante porque parece tener efectos diferentes. Por un lado, está asociado con sibilancias recurrentes, cuyo pronóstico a largo plazo es positivo. Por otro lado, está asociado a las sibilancias severas, lo que implica un incremento en el riesgo del desarrollo de asma.

Custovic y cols.<sup>136</sup> investigaron la asociación entre la variante del receptor Toll-like (TLR2/-16934) y el desarrollo de enfermedades alérgicas en niños. Propusieron que el desarrollo de la sensibilización y/o el asma es más una consecuencia de factores ambientales actuando en individuos genéticamente susceptibles a través de interacciones entre genes y el ambiente. Encontraron una asociación significativa entre la asistencia a guardería y la variante AA homocigota TLR2/-16934 en el desarrollo de sibilancias atópicas independientemente del estatus socioeconómico. Concluyeron que en enfermedades complejas como el asma y la alergia, la predisposición genética debe ser tenida en cuenta cuando se evalúa el efecto de las exposiciones ambientales.

En el estudio realizado por Cifuentes y cols.<sup>137</sup> tenían como objetivo identificar los factores relacionados con las sibilancias recurrentes en dos grupos de niños con bronquiolitis: aquellos con positividad para el virus respiratorio sincitial y los que presentaban resultado negativo para este virus. Encontraron que la asistencia a

guardería, el hecho de ser varón y el tener más hermanos se relacionaba con las sibilancias recurrentes en el grupo de niños con negatividad para el virus respiratorio sincitial.

#### 6.1.4. Presencia de moho en el domicilio.

En los últimos años, la evidencia ha mostrado que la exposición a alérgenos de interior puede causar alergia y asma, pero este efecto depende de la dosis, del tipo de alérgeno así como de la susceptibilidad genética del niño. En las últimas décadas se ha incrementado la prevalencia de asma así como de enfermedades alérgicas. Tanto la predisposición genética como la exposición ambiental juegan un papel importante en su desarrollo. Las condiciones de vida actual incrementan el tiempo que se permanece en el interior del domicilio, lo que puede estar asociado con un aumento en el riesgo de exposición a alérgenos, causando un incremento en la sensibilización y en los síntomas de asma y alergia<sup>138</sup>.

Jaakkola y cols.<sup>139</sup> llevaron a cabo un trabajo para evaluar los efectos de los antecedentes familiares de atopia y la exposición a moho en la vivienda en el desarrollo de asma en la infancia. Los resultados mostraron que el riesgo de asma estaba relacionado con el olor a humedad, aunque no con la presencia de manchas de humedad en las paredes del domicilio. Varios mecanismos biológicos por los que la exposición a moho en el interior podría inducir asma han sido sugeridos. Estos incluyen hipersensibilidad IgE mediada, reacciones tóxicas causadas por micotoxinas y reacciones inflamatorias inespecíficas por componentes volátiles irritantes como el ergosterol o el 1,3-β-D-glucano.

En nuestro trabajo observamos que la presencia de moho en la vivienda del niño actuaba como factor de riesgo en el grupo de sibilancias remitentes.

Estos resultados están en contraposición con algunas publicaciones al respecto, como ocurre en el trabajo llevado a cabo por Jedrychowski y cols<sup>140</sup>. En el resultado de su estudio obtuvieron que la existencia de moho estaba relacionada con las sibilancias persistentes, al igual que ocurría con otros factores como la exposición prenatal a tabaco y el hecho de tener madre atópica.

Rosenbaum y cols.<sup>141</sup> llevaron a cabo un estudio en una cohorte de 103 niños con riesgo de asma (por historia maternal de asma) para evaluar la asociación entre la exposición a moho y la presencia de sibilancias. En varios trabajos publicados, síntomas respiratorios como la tos, sibilantes o el asma han sido asociados de forma consistente con la exposición a moho. Sin embargo, en este trabajo, los niveles totales de hongos, manchas de humedad, daños en domicilio por agua y el olor a humedad no tuvieron una asociación significativa con los sibilantes.

En otro estudio realizado en 2009<sup>127</sup> encontraron que la exposición a moho en el domicilio afectaba de forma negativa a la salud respiratoria de los niños, de manera que la prevalencia de asma actual/persistente era duplicada en niños expuestos de forma temprana a moho. Sugirieron que deben tomarse medidas preventivas contra la humedad dado que su eficacia ha sido demostrada recientemente en otros estudios.

Chong Neto y cols.<sup>142</sup>, realizaron un trabajo para investigar los posibles factores de riesgo asociados a las sibilancias en el primer año

de vida. Observaron que la presencia de moho en el domicilio actuaba como factor de riesgo. Otros factores que encontraron asociados fueron: género masculino, historia de asma en la familia, tener hermanos, mascotas en el domicilio durante el embarazo, la asistencia a guardería en el primer año de vida, tener varios episodios de resfriados y la historia familiar de dermatitis.

En el mismo sentido, Karvonen y cols.<sup>143</sup> evaluaron el impacto del moho en el domicilio y la morbilidad respiratoria en edades tempranas. Encontraron que su estudio coincidía con estudios previos en los que la existencia de moho incrementa el riesgo de sibilancias en edades tempranas. Los resultados también mostraron una asociación con asma persistente.

Belanger y cols.<sup>144</sup> Llevaron a cabo un estudio en 849 niños para evaluar la relación de la exposición a alérgenos (ácaros, cucaracha, perro y gato), dióxido de nitrógeno y moho con la presencia de sibilancias y tos persistente en el primer año de vida. En sus resultados observaron que el riesgo de sibilancias y tos persistente estaba relacionado con la presencia de moho en el domicilio. Incluso el riesgo era mayor en aquellos niños cuyas madres tenían asma en comparación con los niños de madres no asmáticas, lo que sugiere la existencia de diferencias genéticas subyacentes que los hacen más o menos susceptibles a agentes medioambientales.

Wickman y cols.<sup>145</sup> realizaron otro trabajo en 4089 niños en Estocolmo para valorar los efectos de medidas preventivas en el desarrollo de sibilancias y asma a los dos años de vida. Estas medidas iban dirigidas a factores de riesgo influyentes como la exposición a tabaco, cortos periodos de lactancia, moho en el domicilio, familias con



alto riesgo y la existencia de mascotas. Obtuvieron un incremento en el riesgo de asma entre los niños en cuyos domicilios había moho durante los dos primeros años de vida. Los resultados de su estudio mostraron que en las familias con antecedentes de asma, las medidas preventivas podrían reducir la incidencia de sibilantes y de asma en edades tempranas.

En otro trabajo realizado en una cohorte de 3754 niños nacidos en Oslo durante 1992 y 1993<sup>146</sup>, pretendían evaluar el papel de la exposición a moho y ácaros en el desarrollo de obstrucción bronquial en edades tempranas. Obtuvieron que el riesgo de obstrucción bronquial durante los dos primeros años estaba relacionado con la exposición a moho, así como la exposición a ácaros. Sugirieron que la asociación entre síntomas respiratorios y la presencia de humedad en el domicilio podría estar causada por mecanismos inespecíficos o por un incremento de la exposición viral aumentado de alguna manera por el moho.

Es este sentido, Visser y cols<sup>119</sup> observaron que la presencia de moho en el domicilio se asociaba de forma significativa a las sibilancias en sus tres fenotipos (aisladas, recurrentes y severas), siendo el factor de riesgo más importante para las sibilancias severas. El mecanismo por el que el moho en la vivienda aumenta el riesgo de sibilancias no está del todo claro. Una posible explicación, al igual que se comenta en el trabajo anterior, sería que el incremento de la humedad aumentaría la supervivencia y la replicación de los virus.

En el trabajo previamente mencionado realizado por Pirastu<sup>127</sup>, observaron que la exposición en el domicilio a moho resultaba nociva para la salud respiratoria de los niños. En este estudio se observó un incremento en sibilancias persistentes, asma, tos persistente o

expectoración y rinoconjuntivitis cuando la exposición a moho o humedad ocurría en el primer año de vida y en el último año cuando aparecen. Estos resultados sugieren la necesidad de adoptar medidas de control para el moho/humedad debido a su eficacia, que ha sido demostrada en estudios de niños con asma.

#### 6.1.5. Tener resfriados en los tres primeros meses de vida.

Las infecciones del tracto respiratorio en los primeros tres meses de vida constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes en el primer año de vida. En el caso de las sibilancias transitorias, la mayoría de los episodios de sibilancias están desencadenados por infecciones virales. Sin embargo, no es posible diferenciar si los virus causan por sí mismos una respuesta que favorece las sibilancias recurrentes, o simplemente revelan una predisposición genética para esta condición, o incluso ambas cosas a la vez. Hay una serie de factores de riesgo que facilitarían la aparición de sibilancias tras la infección por un virus respiratorio. Por ejemplo, la peor función pulmonar en el momento del nacimiento en los niños que nacen pequeños para su edad gestacional<sup>35</sup>.

Se ha publicado un estudio sobre la relación causal entre las infecciones virales y las sibilancias tempranas en la infancia<sup>147</sup>. El impacto de la infección viral sobre la prevalencia de sibilancias en el primer año de vida y en el posterior desarrollo de asma varía en función de la virulencia de los virus respiratorios comunes, como ha sido demostrado para el virus respiratorio sincitial<sup>148</sup>, o por la interacción de virus con otros factores ecológicos o factores de riesgo genéticos<sup>144, 149, 120, 150, 151, 152, 80, 153, 154</sup> e incluso por factores protectores como la lactancia materna<sup>155, 156</sup>.

En el trabajo de Hagerhed-Engman<sup>133</sup> pretendían evaluar si la exposición temprana a infecciones respiratorias era un factor de riesgo o de protección para el desarrollo posterior de alergia o asma. Algunas publicaciones refieren que esta exposición constituiría un factor protector para el desarrollo de asma y alergia. La mayoría de exacerbaciones de asma en niños en edad escolar están causadas por infecciones virales en el tracto respiratorio, principalmente por rinovirus. En niños más pequeños el virus respiratorio sincitial es la principal causa de síntomas respiratorios de vías bajas. La infección por el VRS en edades tempranas ha sido relacionada con síntomas de asma más tarde en la infancia a la edad de 11 años en el trabajo del grupo de Tucson<sup>157, 87</sup>. En algunos estudios epidemiológicos las infecciones del tracto respiratorio superior tempranas son relacionadas con una disminución en la frecuencia de aparición de asma después de un incremento inicial de esta frecuencia<sup>42, 158, 159</sup>. Otros trabajos han mostrado un aumento en la prevalencia de atopia<sup>160</sup> y asma<sup>161</sup> particularmente después de infecciones del VRS<sup>163, 157</sup>. Por último, otros trabajos no han mostrado ningún efecto de infecciones respiratorias tempranas en el desarrollo de asma.

Como se ha mencionado previamente, la asistencia precoz a guardería implica una mayor morbilidad en relación a infecciones de las vías respiratorias comparado con los niños que permanecen en casa. Sin embargo, no está del todo claro que esta exposición sea un factor protector o de riesgo para el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas o de asma<sup>133</sup>.

Jedrychowski y cols.<sup>140</sup> evaluaron los factores de riesgo que tenían impacto en la aparición de sibilancias tempranas en una cohorte de 468 niños. Observaron que la asistencia a guardería o la presencia

de otros hermanos en el domicilio, incrementaba de forma significativa la aparición de infecciones respiratorias. Algunos trabajos recientes han encontrado una asociación significativa entre infecciones respiratorias y una historia familiar de asma o atopia. Por ejemplo, Gurwitz y cols.<sup>163</sup> observaron que los niños hospitalizados por infección por VRS tenían una mayor proporción de familiares de primer grado con hiperreactividad bronquial. Trefny y cols.<sup>164</sup> encontraron que los niños hospitalizados por bronquiolitis por VRS tenían historia familiar de asma. El papel de los antecedentes de atopia en el desarrollo de infecciones respiratorias no está del todo comprendido. Podría estar relacionado con una susceptibilidad genética intrínseca, desregulación de citokinas, inmunidad antiviral alterada o un incremento en la respuesta inflamatoria<sup>165, 166, 167</sup>. Los resultados de su trabajo mostraron que la exposición prenatal al humo del tabaco, la presencia de moho en el domicilio y los antecedentes de atopia en la madre estaban relacionados con la aparición de sibilancias persistentes e inversamente relacionados con el tamaño del niño en el momento del nacimiento. Además encontraron una asociación inversa entre la edad materna o el nivel educativo de la madre y las enfermedades respiratorias.

Lewis y cols.<sup>168</sup> realizaron una revisión de tres presentaciones en un simposium de inmunología neonatal presentado en Washington en 2005. Una parte de su trabajo estaba dedicada a evaluar la implicación de las infecciones respiratorias, la herencia y la respuesta inmune en el desarrollo futuro de alergia. Evaluaron la contribución de factores genéticos y ambientales y la aparición de enfermedades alérgicas en la infancia. La evidencia sugiere que las respuestas inmunes y las exposiciones ambientales que se producen en el nacimiento y que continúan en edades tempranas son importantes determinantes en el

riesgo de desarrollo de enfermedades con sibilancias y enfermedades alérgicas. Factores ambientales como infecciones respiratorias, exposición a microbios y el estilo de vida pueden influenciar el desarrollo inmune. A través de estos efectos pueden también modificar el riesgo de alergia y asma. Hay un período crítico en edades tempranas en niños atópicos en el que órganos como el pulmón pueden ser particularmente vulnerables a factores ambientales como las infecciones virales del tracto respiratorio. Una alteración en la producción de citoquinas juega un papel importante en el desarrollo de alergia y asma. Una baja producción de interferon  $\gamma$  produce una alteración en el balance de las citoquinas Th1 y Th2, lo que puede predisponer al desarrollo de enfermedades alérgicas y de asma. Sin embargo, está claro que la relación entre los cambios inmunológicos en la infancia y el desarrollo de atopia es compleja.

El proyecto COAST (the Childhood Origins of Asthma Project)<sup>54</sup> comenzó en la Universidad de Wisconsin en Madison en 1998 para evaluar la relación entre infecciones virales, desregulación de citoquinas y el desarrollo de enfermedades alérgicas y/o asma en una cohorte de 289 niños con alto riesgo basado en la historia de asma o alergia en los padres. Las infecciones por virus, principalmente por el VRS, tienen capacidad de destrucción y de alguna manera, de alterar biológicamente el epitelio de la vía respiratoria inferior. Sin embargo, solo una parte de los niños que sufren infección por VRS desarrollan sibilancias recurrentes. Por tanto, esta capacidad del VRS es posible solo durante un período vulnerable del desarrollo del sistema inmune o del pulmón. Además, esto puede reflejar la importancia de la interacción entre los genes y el medio ambiente que regulan las alteraciones fisiológicas que se manifiestan como asma. Recientes estudios han mostrado la importancia y la contribución patofisiología de la desregulación de

citoquinas, es decir, la relación Th1/Th2. En los resultados de este trabajo observaron que la respuesta de citoquinas en niños con elevado riesgo de desarrollo de alergia y/o asma cambia de forma importante durante el primer año de vida. Al momento del nacimiento existe una alteración en el balance Th1/Th2 hacia la citoquina Th2 (reflejado por una disminución de interferon gamma), lo que puede ser un predictor de consecuente desarrollo de asma y /o enfermedad alérgica, ya que puede influir en la respuesta del individuo a la infección viral.

La respuesta inmune es, además, importante en la limitación de la severidad de la enfermedad infecciosa. De hecho, variaciones en esta respuesta han sido asociadas con infecciones más severas por patógenos respiratorios como el virus respiratorio sincitial. Por otro lado, la teoría higienista propone que el sistema inmune del recién nacido está influenciado por el tipo, cantidad y el momento en el que se producen las exposiciones ambientales, incluyendo las infecciones virales. En parte, el incremento en la enfermedad atópica como el asma puede estar asociado a un cambio en la respuesta inmune hacia la citoquina Th2, debido a una falta de ciertas exposiciones que normalmente causarían un cambio hacia una respuesta Th1.

En otro trabajo<sup>169</sup> se analizaron 1668 exudados nasofaríngeos durante el primer año para evaluar la presencia de virus respiratorios comunes. Se analizó la relación entre la detección del virus y la severidad del cuadro clínico. Los virus detectados dependían de la época estacional. Los rinovirus se encontraron en la mayoría de los cuadros clínicos leves y asintomáticos. Se observó que el VRS causaba de forma frecuente más enfermedades severas. La relación entre el perfil de la respuesta de citoquinas y la etiología de la infección viral durante el primer año fue analizada. Existía una relación inversa entre la

respuesta de interferon- $\gamma$  y el número de infecciones virales moderadas y severas durante el primer año de vida. La secreción aumentada de interferon- $\gamma$  estaba asociada con un menor número de enfermedades. Esta relación era más fuerte en niños con una mayor exposición a enfermedades infecciosas, como aquellos niños que asistían a guardería y tenían hermanos. Estos dos factores incrementaban el riesgo de infección por VRS y por rinovirus y el riesgo de sibilancias inducidas por rinovirus. Estos datos sugieren que la respuesta neonatal del interferón- $\gamma$  influye en la actividad antiviral o representa un marcador de la maduración inmune antiviral. Finalmente había una relación débil pero estadísticamente significativa entre la frecuencia de enfermedades virales y el cambio en la respuesta de interferon- $\gamma$  en el primer año. Estos últimos hallazgos apoyan la teoría higienista y la predicción de que un incremento de infecciones en edades tempranas podría influenciar el balance inmunológico Th1/Th2.

En el trabajo de Simoes y cols.<sup>170</sup> evaluaron el efecto protector de la administración de palivizumab contra el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes en niños con y sin historia familiar de atopia con el objetivo de separar los efectos de las infecciones del tracto respiratorio inferior por el VRS y la atopia en el desarrollo posterior de sibilancias. Se trataba de un estudio prospectivo multicéntrico realizado en 27 centros de Europa y Canadá. Diversos estudios prospectivos epidemiológicos de infecciones del tracto respiratorio inferior por el VRS en edades tempranas han demostrado un incremento en la aparición posterior de asma y de hiperreactividad de las vías respiratorias en comparación con niños no infectados usados como controles. No está claro si la mayoría de estas infecciones severas ocurren en pacientes predispuestos con asma o si son causales en el consecuente desarrollo de asma. En sus resultados observaron que con la prevención de estas

infecciones severas en la infancia, la aparición posterior de sibilancias recurrentes se reducía en un 58%. Este hecho se producía en niños no atópicos, pero no tenía ningún efecto en niños con historia familiar de atopia. Una historia familiar de atopia o asma puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones severas del tracto respiratorio inferior en edades tempranas o incluso hospitalización por infección por el VRS. En pacientes con una historia familiar de asma, el uso preventivo de palivizumab no tenía efecto, sugiriendo que los antecedentes de atopia o de asma es un factor severo suficiente que predispone al desarrollo posterior de sibilancias y, quizás, la infección por VRS no incrementa mucho este riesgo. Esta hipótesis se apoya en los resultados del modelo de regresión Cox, que muestran que en aquellos niños con atopia o alergia alimentaria, la historia familiar de asma es el predictor más fuerte para las sibilancias recurrentes.

La sensibilización a alérgenos inhalados es un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias persistentes durante la infancia, particularmente si la sensibilización ocurre durante los primeros años de vida. Este riesgo se aumenta si la sensibilización temprana se acompaña de infecciones severas del tracto respiratorio inferior durante el mismo período. Esta interacción perturba el normal crecimiento y diferenciación del pulmón y de los tejidos de las vías respiratorias, conduciendo a cambios que predisponen al consecuente desarrollo de sibilancias persistentes. Sin embargo, la naturaleza de estas interacciones precisa ser definida. Holt y cols.<sup>171</sup> llevaron a cabo un estudio para obtener información sobre los mecanismos patogénicos subyacentes y así identificar biomarcadores clínicos y de laboratorio en niños de 2 años que pudieran ser predictivos del riesgo de persistencia de atopia y sibilancias a los 5 años. Para ello estudiaron a 198 niños con riesgo elevado de atopia y de asma basándose en la historia



familiar. Obtuvieron resultados en concordancia con lo publicado previamente, es decir, el riesgo para el desarrollo de sibilancias persistentes está relacionado con la susceptibilidad a la sensibilización y a las infecciones del tracto respiratorio en edades tempranas.

Como ya se ha comentado, varios estudios han documentado que las infecciones del tracto respiratorio inferior producidas por el VRS pueden conducir a la aparición de sibilancias recurrentes o asma, así como hiperreactividad de la vía respiratoria. En el trabajo de Pérez-Yarza y cols.<sup>172</sup> llegaron a los mismos resultados y que esta asociación era cada vez más pequeña a medida que los niños crecían. Sin embargo, existe poca información a este respecto en niños prematuros. Romero y cols.<sup>173</sup> llevaron a cabo un estudio en niños menores de 6 meses que habían nacido en la semana 36 de gestación o antes y/o con un peso igual o inferior a 2,5 kg. El objetivo era determinar si las infecciones de vías respiratorias bajas causadas por el VRS estaban asociadas con un incremento del riesgo de sibilancias en edades tempranas. Concluyeron que esta asociación también se producía en la cohorte de niños estudiados. Diversas teorías han sido propuestas para comprender la asociación entre estas infecciones y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y de asma. La infección por el VRS en los últimos estadios del desarrollo pulmonar (durante los primeros 2-3 años de vida) podría alterar el normal desarrollo y las consecuencias en la estructura y función pulmonar predispondría a estos niños a futuros episodios de sibilancias. Otra posibilidad sería que en ciertos niños, las anomalías innatas de la función de la vía respiratoria o de la respuesta inmune estarían desencadenadas por una infección viral temprana de la vía respiratoria que conduciría a una obstrucción de la misma. Una compleja teoría multifactorial sostiene que esta situación sería resultado de varios factores, como la estructura genética del niño, la

exposición concomitante a antígenos ambientales y el estado de maduración del sistema inmune y de la vía respiratoria en el momento de la infección. Aunque la asociación más fuerte ha sido observada con el VRS, otras infecciones virales como las producidas por rinovirus, virus influenza y parainfluenza, también pueden ser causa de sibilantes<sup>174-176</sup>.

Dado que hay un escaso conocimiento entre infecciones respiratorias de vías bajas y el desarrollo de asma y sibilancias durante la infancia, Puig y cols.<sup>177</sup> estudiaron una cohorte de 487 recién nacidos con seguimiento hasta la edad de 6 años. El objetivo era determinar la prevalencia de asma y sibilancias recurrentes en la infancia y establecer el efecto de las infecciones del tracto respiratorio inferior durante el primer año de vida como un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias y/o asma durante la infancia. Obtuvieron una prevalencia de asma a los 6 años del 9,3%. Las variables que se asociaron fueron: infecciones respiratorias de vías bajas, ser prematuro, tener madre atópica y haber tomado lactancia artificial. Las infecciones respiratorias de vías bajas en el primer año de vida también son un factor de riesgo relacionadas con las sibilancias recurrentes precoces y las sibilancias persistentes. Estos resultados están en concordancia con el hecho que las infecciones de vías respiratorias bajas que ocurren durante un período crítico del desarrollo, como el primer año de vida, juegan un importante papel en el desarrollo posterior de asma. Varias hipótesis han sido propuestas para explicar la relación entre las infecciones de vías respiratorias bajas y el asma. La primera sugiere que las infecciones virales podrían afectar el desarrollo de la respuesta inmune, o interferir con el normal desarrollo de pulmón y la regulación del tono del tracto respiratorio. En esta línea, los virus serían los agentes causales en la aparición del asma. Una segunda hipótesis considera

que los virus estarían desencadenados por la obstrucción en el tracto respiratorio en aquellos sujetos que previamente tienen una alteración estructural o funcional de las vías respiratorias o una susceptibilidad para el desarrollo de una respuesta inmune que predispone a la obstrucción. Diferentes estudios apoyan este punto de vista, ya que los niños con una historia familiar de atopia y asma tienen más infecciones de vías respiratorias inferiores que los que no la tienen. La última hipótesis propuesta por Martínez<sup>178</sup> establece que la respuesta a los diferentes virus asociados con asma depende de la historia genética, la exposición a otros factores ambientales y el nivel de maduración de los sistemas respiratorio e inmune. Esta teoría explicaría los diferentes patrones de respuesta y las consecuencias en la relación de los virus y el asma.

## **6.2. SIBILANCIAS INCIDENTES.**

En el grupo de los niños con sibilancias “incidentes”, los factores que se encontraron con asociación significativa fueron la existencia de dermatitis y las infecciones durante el embarazo.

### 6.2.1. Dermatitis.

En el estudio de Castro-Rodríguez<sup>52</sup>, como se ha comentado en la introducción, pretendían establecer un índice para poder predecir los niños con un elevado factor de riesgo para el desarrollo de asma. En este índice se incluían como criterios mayores el asma en los padres y la dermatitis atópica. Como criterios menores el diagnóstico de rinitis, las sibilancias fuera de un resfriado y la eosinofilia sanguínea.

En cuanto al eccema atópico, también conocido como dermatitis atópica, es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por piel seca, intenso prurito, signos de rascado y daños en la piel. En el eccema atópico crónico, el eccema en las flexuras es más importante. Esta patología está estrechamente relacionada con el asma y la rinitis alérgica y causa una importante morbilidad y absentismo escolar. La causa de esta enfermedad no es del todo conocida, siendo probablemente el resultado de una combinación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas y este incremento ha sido asociado a cambios en el estilo de vida, la nutrición y los factores ambientales. No se disponen de muchos datos sobre su epidemiología. Sin embargo, han sido descritas variaciones geográficas en la prevalencia. En la fase II del estudio ISAAC se evaluó la prevalencia y severidad de los síntomas clínicos y marcadores objetivos de asma, rinitis alérgica y eccema atópico en niños. Civelek y cols.<sup>179</sup> llevaron a cabo un estudio en 6755 niños de entre 10-11 años para investigar la frecuencia, la carga y los factores de riesgo del eccema atópico en un país desarrollado (Turquía). Para ello utilizaron el cuestionario de la fase II del estudio ISAAC. La frecuencia de padecer eccema a lo largo de la vida o en el momento del estudio fue del 17.1% y del 8.1%, respectivamente. Los factores de riesgo asociados fueron la rinoconjuntivitis existente, las sibilancias existentes, los antecedentes familiares de enfermedad alérgica, el bajo peso al nacer y el contacto con animales durante el primer año de vida.

Las enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica, asma y alergia alimentaria son patologías comunes en los niños. La dermatitis atópica es la enfermedad alérgica más común en la infancia y en el 45% de los afectados aparece en los 6 primeros meses de vida. Las sibilancias recurrentes son también un importante problema durante el

primer año de vida, porque algunos de estos niños desarrollan posteriormente asma bronquial. Los factores genéticos y ambientales influyen en el desarrollo de las enfermedades alérgicas. El papel de los factores genéticos ya ha sido publicado. Sin embargo, los mecanismos patogénicos de la dermatitis atópica y las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida no se conocen completamente. Kawamoto y cols.<sup>180</sup> llevaron a cabo un estudio en una cohorte de 314 niños para evaluar los factores inmunológicos asociados a la dermatitis atópica y a las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida. Evaluaron a estos niños desde el nacimiento hasta los 14 meses de vida. De 16 factores inmunológicos hallados en la sangre de cordón umbilical, solo la inmunoglobulina E se asoció a dermatitis atópica a los 6 meses de vida. De 23 factores inmunológicos a los 6 meses, el total de IgE y la sensibilización a clara de huevo se asociaron a dermatitis atópica a los 14 meses de edad. La producción de interleucina 4 inducida por fitohemaglutinina de las células mononucleares de sangre periférica se asoció a las sibilancias recurrentes a los 14 meses de edad. En este trabajo además observaron que los niveles de IgE total y específica eran importantes marcadores para la dermatitis atópica en niños, aunque no para las sibilancias recurrentes.

Hagendorens y cols.<sup>132</sup> evaluaron la influencia de factores ambientales perinatales en la sensibilización temprana, la dermatitis atópica y las sibilancias durante el primer año de vida. Las enfermedades atópicas, que incluyen la dermatitis atópica, la rinoconjuntivitis alérgica y el asma, representan un importante problema de salud. La dermatitis atópica puede ser considerada como el primer y más prevalente síntoma de una constitución atópica en edades tempranas. El mecanismo subyacente en el incremento de estas patologías en los últimos 30 años es multifactorial. Particularmente, la

interacción entre factores genéticos y ambientales parece jugar un papel crucial. El impacto de los factores ambientales en el desarrollo de las enfermedades atópicas parece ser más importante durante el primer año de vida. Más aún, es razonable pensar que la exposición a factores ambientales en la etapa prenatal y las influencias maternas durante el embarazo puede también contribuir al desarrollo de estas patologías. La dermatitis atópica ha sido considerada como la manifestación clínica inicial de la constitución atópica. Por otro lado, las sibilancias han sido utilizadas como un marcador de hiperreactividad bronquial. En este trabajo además realizaron mediciones de IgE específica tanto en los niños como en los padres, lo que les permitía evaluar la contribución de la predisposición genética de los padres para la atopia en la sensibilización temprana, dermatitis atópica y sibilancias y su posible interacción con factores ambientales. Observaron que la predisposición genética para la atopia, evaluada por la presencia de IgE específica en los padres, es un importante factor de riesgo para una sensibilización temprana y dermatitis atópica en los niños. Adicionalmente, encontraron un efecto protector en la exposición postnatal a gatos y la asistencia a guardería en el desarrollo de dermatitis atópica y sensibilización respectivamente. No pudieron demostrar el efecto de otros factores ambientales, como la lactancia materna, exposición a perros y al humo del tabaco, en el desarrollo de manifestaciones atópicas tempranas.

No todos los niños que presentan sibilancias en edades tempranas continúan con sibilancias a lo largo del tiempo. En un estudio realizado en 2001 por el grupo de Sheriff y cols.<sup>31</sup> investigaron los posibles factores de riesgo asociados a los diferentes patrones de sibilancias en preescolares. El grupo de estudio formaba parte del estudio ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children). Los

niños fueron evaluados en dos fases. La primera entre el nacimiento y los 6 primeros meses de vida, y la segunda entre los 30 y 42 meses de vida. Los niños fueron divididos en grupos en función de que las sibilancias tuvieran un inicio temprano, sibilancias persistentes y sibilancias con inicio tardío. En este trabajo, para diagnosticar la atopia, se preguntó a las madres si su hijo/a tenía un rash cutáneo en articulaciones y pliegues de su cuerpo o si presentaba una erupción en la cara, antebrazos y espinillas pruriginosa, seca, con supuración o costras. Aproximadamente el 70% de los niños que tuvieron sibilancias en los primeros 6 meses dejaron de tener sibilancias tres años más tarde. Tanto la atopia como la historia familiar de asma fueron los principales predictores para el desarrollo de sibilancias.

En un trabajo llevado a cabo en niños japoneses<sup>181</sup> pretendían evaluar si factores genéticos y ambientales (alergia a alimentos, tener hermanos mayores, asistencia precoz a guardería e historia familiar de alergia) estaban relacionados con el desarrollo de síntomas alérgicos (sibilancias, eccema y rinoconjuntivitis) en los doce meses previos. Se basaron en el cuestionario del estudio ISAAC para estudiar la prevalencia de sibilancias, eccema y rinoconjuntivitis en niños de 6 años. En estos niños, encontraron que la alergia alimentaria y la historia familiar de alergia eran factores de riesgo para las sibilancias, el eccema y la rinoconjuntivitis. Sin embargo, la asistencia precoz a guardería y tener hermanos mayores podrían ser factores protectores para la rinoconjuntivitis y no mostraron asociación con el desarrollo de sibilancias y eccema.

En otro trabajo desarrollado por Almqvist y cols.<sup>182</sup> pretendían identificar predictores para el desarrollo de sensibilización a alérgenos en la infancia. Además, tenían como objetivo examinar de forma

separada el efecto de la sensibilización temprana en el desarrollo de sibilancias, asma, rinitis y eccema. Se ha publicado que los niños que están sensibilizados a algún alérgeno tienen un riesgo más elevado de desarrollar sibilancias, rinitis e hiperreactividad bronquial<sup>183-187</sup>. Los niños con eccema, asma o rinitis tienen más predisposición a ser sensibilizados a uno o más alérgenos que aquellos que no lo presentan. En los resultados observaron que los niños que no estaban sensibilizados, la presencia de eccema, pero no de sibilancias, asma o rinitis, era un predictor para el desarrollo posterior de sensibilización, Esto sugiere que el eccema en edades tempranas, más que los sibilantes y la rinitis, puede promover la subsecuente sensibilización alérgica y aumenta la posibilidad de que un manejo temprano del eccema podría reducir la prevalencia de sensibilización en edades posteriores en la infancia. En este trabajo, las manifestaciones tempranas de sibilancias y rinitis no estaban relacionadas con el consecuente desarrollo de sensibilización. También observaron que entre los niños que no presentaban síntomas de enfermedades alérgicas a los 18 meses, aquellos que tenían prick test positivos a algún alérgeno tenían más predisposición que los otros a desarrollar síntomas de sibilancias o rinitis, pero no de eccema, a los 5 años. Esto apoya observaciones previas que afirman que una positividad en el prick test en edades tempranas está asociada con el desarrollo de sibilancias, un descenso de la función pulmonar y rinitis. Además refuerza el hecho de que el eccema tiene una patogénesis diferente a la de los sibilantes y la rinitis<sup>188, 185, 189-192</sup>. La observación de que entre los niños no sensibilizados el eccema precede a la sensibilización implica que mecanismos no alérgicos pueden ser responsables de esta etiología. Recientemente ha sido propuesto que mutaciones en el gen de la filagrina son un importante factor predisponente en el eccema atópico y el asma concomitante. La filagrina juega un importante papel en la



función barrera de la piel. Las alteraciones en esta barrera predisponen al desarrollo de eccema. La falta de integridad de la piel expone a las células presentadoras de antígenos a alérgenos ambientales. Una vez establecida la sensibilización, predispone al desarrollo de asma y rinitis. Estos resultados coinciden con otros trabajos realizados <sup>189, 190, 193</sup>.

Las sibilancias recurrentes son comunes en los niños y son una importante causa de morbilidad y de reducción de la calidad de vida en estos niños. Se ha visto que las sibilancias en preescolares comprenden diferentes fenotipos asociados con diferentes factores de riesgo. Dado que cada vez está más claro que determinados factores que actúan durante el primer año de vida son críticos en el desarrollo y la persistencia de las sibilancias, Visser y cols.<sup>119</sup> realizaron un estudio para evaluar la prevalencia y los factores de riesgo de sibilancias en el primer año de vida en una población de niños holandeses. Esta cohorte de niños formaba parte del EISL. En este sentido, tener sibilancias alguna vez fue definido como una respuesta positiva a la pregunta: ¿ha tenido su hijo/a alguna vez sibilancias durante los doce primeros meses de su vida?. Las sibilancias recurrentes fueron definidas como la observación por parte de los padres de 3 o más episodios de sibilancias durante el primer año de vida del niño/a. Por último, las sibilancias severas fueron definidas como una respuesta positiva a una de las siguientes preguntas: durante los últimos doce meses, han sido las sibilancias lo suficientemente importantes como para acudir a un servicio de urgencias? y/o ¿ha sido su hijo/a hospitalizado a causa de las sibilancias o ahogos?. La prevalencia de tener sibilancias alguna vez fue del 28.5%, la de sibilancias recurrentes fue del 14.5% y la de sibilancias severas fue del 15.4%. Entre los diferentes factores de riesgo asociados a cada fenotipo de sibilancias, encontraron que la presencia

de eccema en el niño se asociaba de forma significativa en los 3 fenotipos.

#### 6.2.2. Infecciones en el embarazo.

En nuestro trabajo, se observó que las infecciones durante el embarazo estaban relacionadas con el grupo de “sibilancias incidentes”.

Cada vez está más claro que ciertos factores que actúan durante el primer año de vida son críticos para el desarrollo y la persistencia de sibilancias en preescolares. Más aún, ciertas complicaciones maternas durante el embarazo y el nacimiento pueden tener un posible papel en la etiología de las sibilancias en la infancia. En el estudio de Visser y cols.<sup>119</sup> previamente mencionado, observaron que las complicaciones durante el embarazo o el parto se asociaban a los tres grupos de sibilancias que establecieron (sibilancias en alguna ocasión, sibilancias recurrentes y sibilancias severas). De entre todas las complicaciones, las infecciones durante el embarazo se asociaron de forma significativa con el grupo de sibilancias en alguna ocasión y el de las sibilancias severas.

El incremento de la prevalencia de las enfermedades con sibilancias en las últimas décadas, ha condicionado la búsqueda de factores determinantes. Se ha focalizado en exposiciones in útero y en edades tempranas, lo que podría influenciar el desarrollo pulmonar y de las respuestas inmunes. Los factores que han mostrado influencia en la función de la vía aérea de forma temprana incluyen exposición pre y postnatal al tabaco, estatus socioeconómico, nutrición, sexo, raza, parto prematuro y retraso en el crecimiento intrauterino. Enfermedades con sibilancias de forma temprana comparten muchos de estos factores y

algunos autores han sugerido que una pobre función de la vía aérea es un determinante para el desarrollo de sibilancias de forma temprana en la infancia. Las infecciones respiratorias son los factores desencadenantes más importantes para el desarrollo de sibilancias tanto en adultos como en niños. Las infecciones, como las producidas por el virus respiratorio sincitial en la infancia, pueden causar períodos prolongados de hiperreactividad bronquial. Las infecciones por adenovirus pueden causar alteraciones estructurales de la vía respiratoria, como la bronquiolitis obliterante. En este sentido, Van Putte-Katier y cols.<sup>194</sup> partieron de la hipótesis que las infecciones respiratorias maternas durante el embarazo podrían influenciar de forma negativa el crecimiento pulmonar y el desarrollo del recién nacido. Para su trabajo evaluaron la relación entre las infecciones respiratorias maternas durante el embarazo y la resistencia y compliancia del sistema respiratorio. Obtuvieron como resultado que las madres que experimentaban infecciones respiratorias durante el embarazo tenían recién nacidos con una menor compliancia del sistema respiratorio. Los mecanismos subyacentes a este efecto permanecen inexplicados. Barker y cols.<sup>195</sup> postularon la hipótesis que la exposición a eventos adversos ambientales in utero y de forma temprana en la vida en un período críticamente sensible, puede inducir cambios en la fisiología, metabolismo y estructura y puede afectar el consecuente desarrollo de una patología crónica. Los resultados de este estudio pueden sugerir que el desarrollo in utero de las estructuras elásticas del pulmón en desarrollo está afectado de forma negativa por la exposición a las infecciones maternas respiratorias durante el embarazo. Los efectos de la infección viral podría ser debido a la acción directa de partículas virales, antígenos o toxinas que atraviesan la placenta, productos reactivos de la madre (anticuerpos IgG, citocinas) o pueden ser indirectos y una consecuencia del uso de medicación.

Los niños con sibilancias y enfermedades alérgicas tienen una microflora que difiere de aquella que tienen los niños sanos. El feto adquiere microorganismos durante el nacimiento cuando está expuesto a la microflora vaginal materna. Por tanto, esta microflora puede influenciar el establecimiento de la flora del niño y, como consecuencia, el desarrollo de sibilancias y enfermedades alérgicas. Benn y cols.<sup>196</sup> realizaron un estudio en una población en Dinamarca. Obtuvieron muestras vaginales para análisis bacterianos durante el embarazo. Un total de 2927 mujeres completaron el estudio y tuvieron 3003 niños. Las sibilancias fueron valoradas como una o más hospitalizaciones por asma entre el nacimiento y los 3 años de edad. El asma fue valorada como el uso de 3 o más ciclos de medicación antiasmática entre los 4 y los 5 años. Como resultados obtuvieron que la colonización vaginal por *Ureaplasma urealyticum* durante el embarazo estaba asociada a sibilancias pero no con el asma durante el quinto año de vida. La colonización por estafilococo y el uso de antibióticos durante el embarazo estaban asociados con asma durante el quinto año de vida. Concluyeron que la composición de la microflora vaginal materna puede estar asociada con sibilancias y con asma desde el nacimiento hasta el quinto año de vida.

En las últimas décadas, el uso de antibióticos se ha incrementado. La coincidencia de este incremento y el aumento en la prevalencia de enfermedades alérgicas conduce a la hipótesis de una relación causal. Los antibióticos pueden tener una influencia en la prevalencia de las enfermedades alérgicas a través de dos vías. En primer lugar, algunos estudios han postulado que ciertas infecciones bacterianas protegen frente a la atopia. Los antibióticos pueden eliminar este efecto protector contra las alergias modificando el curso natural de la infección. Una posible segunda explicación sería la

influencia de los antibióticos en la flora comensal intestinal. Algunos estudios epidemiológicos han mostrado que la composición de la flora intestinal está alterada en sujetos atópicos, sugiriendo un importante papel de esta flora en la maduración del sistema inmune. Esto último ha sido confirmado en modelos animales. Dom y cols.<sup>197</sup> llevaron a cabo un estudio para investigar la exposición pre y postnatal a antibióticos y el consecuente desarrollo de eccema, sibilancias recurrentes y sensibilización atópica en niños a la edad de 4 años. En una cohorte de 773 niños, evaluaron la toma de antibióticos durante el embarazo y la lactancia. Observaron que la exposición prenatal a antibióticos estaba asociada de forma significativa con el eccema, pero no con sibilancias recurrentes ni con la sensibilización atópica. Este hecho no puede ser explicado por el efecto de los antibióticos en la flora intestinal, porque el intestino permanece estéril en el embarazo. Aparte de los antibióticos, infecciones y otras complicaciones durante el embarazo también han sido asociadas con un incremento en el riesgo de eccema<sup>198</sup>. Una posible explicación para la asociación encontrada en este trabajo sería el estrés durante el embarazo. El estrés materno y del feto estimula la secreción placentaria de la hormona liberadora de corticotropina. Esto estimularía el eje hipotalámico-hipofisario-adrenocortical para secretar glucocorticoides, que conducirían a una alteración en el balance Th1/Th2 hacia la producción de Th2. Encontraron, además, una asociación positiva, aunque no estadísticamente significativa, entre la toma de antibióticos durante la lactancia y las sibilancias recurrentes. En contraste con el uso prenatal de antibióticos, la toma de antibióticos durante la lactancia puede afectar la flora comensal intestinal, lo que afectaría al sistema inmune.

Rusconi y cols.<sup>199</sup> investigaron la asociación entre las complicaciones durante el embarazo y el parto y el riesgo en los

diferentes tipos de sibilancias en niños (sibilancias tempranas transitorias, sibilancias persistentes y sibilancias de inicio tardío). Estudiaron a 15609 niños de entre 6 y 7 años de edad. La hipertensión materna o preclampsia estaban asociadas con un incremento en el riesgo de los tres fenotipos de sibilancias. El uso de antibióticos para las infecciones urinarias estaba asociado con las sibilancias tempranas transitorias, mientras que el uso de antibióticos en el nacimiento estaba asociado con las sibilancias tempranas transitorias y con las sibilancias persistentes. El uso de antibióticos para las infecciones respiratorias durante el embarazo estaba fuertemente asociado con las sibilancias persistentes y las de inicio tardío. Las infecciones en el tracto urinario durante el embarazo han sido consideradas como un marcador de colonización anormal del tracto genitourinario y predispone a la aparición de corioamnionitis. Una posible explicación para estos hallazgos podría ser que las infecciones antes del nacimiento o la inflamación asociada a la corioamnionitis podría modular el desarrollo del pulmón. Alternativamente, los antibióticos pueden cruzar la placenta y entrar en la circulación fetal o pueden modificar la carga microbiana materna durante el embarazo, y tener un efecto en la colonización intestinal del niño y por tanto en la maduración y diferenciación de sistema inmune de la mucosa. Esto podría también explicar el pequeño incremento en el riesgo de sibilancias de inicio precoz que se encontraron en los niños cuyas madres recibieron antibióticos durante el parto. Varios estudios han mostrado la relación entre la exposición a infecciones maternas en el embarazo y el desarrollo de asma entre los recién nacidos<sup>196, 200</sup>. El papel de las infecciones de la madre durante el embarazo ha sido investigado en tres estudios de cohorte (en Dinamarca, en Finlandia y en el Reino Unido). En el primero<sup>196</sup>, el uso de antibióticos durante el embarazo presentaba una asociación con el uso de medicación antiasmática durante el quinto

año de vida. En el segundo trabajo llevado a cabo por Xu y cols.<sup>200</sup>, los niños tenían un mayor riesgo de asma a la edad de 7 años si sus madres presentaban vaginitis e infecciones febriles durante el embarazo. En el último estudio<sup>198</sup>, sugirieron que la exposición a antibióticos o infecciones in utero está asociado con un incremento del riesgo de asma y sibilancias, así como de eccema y la fiebre del heno. Los niños que presentaron esta exposición tenían un inicio precoz de asma o sibilancias. En este estudio, un alto porcentaje de mujeres tomaron varios ciclos de antibióticos durante el embarazo, principalmente para infecciones del tracto respiratorio.

Jedrychowski y cols.<sup>201</sup> investigaron a un grupo de mujeres durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo, con el objetivo de determinar si el uso materno de antibióticos durante el embarazo era un factor de riesgo para las sibilancias y la alergia (eccema y la fiebre del heno) de forma temprana en la infancia. El riesgo relativo para las sibilancias persistentes estaba significativamente asociado con la duración del uso de antibióticos. Sin embargo, era significativo solo si el tratamiento antibiótico se llevaba a cabo en el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Este estudio sugiere que el uso materno de antibióticos durante el embarazo es un factor de riesgo para las sibilancias persistentes y el desarrollo de alergia en edades tempranas.

Varios estudios han mostrado un incremento en el riesgo de asma tras la exposición a paracetamol in utero y durante la infancia. Goksör y cols.<sup>202</sup> llevaron a cabo un estudio en una cohorte de niños nacidos en Suiza para analizar la asociación entre la exposición prenatal a paracetamol y las sibilancias en preescolares. Observaron que el uso de paracetamol durante el embarazo incrementaba el riesgo de sibilancias precisando corticoides inhalados en la edad escolar. La relación causal

entre la exposición a paracetamol y el asma ha sido discutida. Los niños que presentan infecciones respiratorias en edades tempranas reciben paracetamol con frecuencia. El uso materno de paracetamol podría ser también un indicador de infección materna. Esta asociación podría crear confusión por el hecho de que las madres asmáticas toman menos antiinflamatorios no esteroideos y más paracetamol, haciendo que el uso de paracetamol sea un indicador de asma en la madre. Por otro lado, el paracetamol disminuye los niveles de glutatión y, como resultado, disminuye la defensa antioxidante pulmonar aumentando la inflamación de la vía aérea. Además, se ha sugerido que el paracetamol aumenta la respuesta de linfocitos Th2 alterando la presentación y el reconocimiento de antígenos.

En otro estudio llevado a cabo en el Reino Unido por Tricia y cols.<sup>198</sup> investigaron la relación entre una variedad de exposiciones que alteran la carga microbiana durante el embarazo, incluyendo el diagnóstico de infecciones y la prescripción de antibióticos y la incidencia de asma, eccema y fiebre del heno en los niños. También estudiaron el impacto de otras exposiciones perinatales, incluyendo el uso de anticonceptivos, depresión materna y complicaciones del embarazo. La exposición in utero a antibióticos estaba asociada con un incremento del riesgo de asma, eccema y fiebre del heno. La exposición a infecciones in utero estaba también asociada con un pequeño incremento del riesgo de desarrollo de enfermedad alérgica. Estos resultados son consistentes con trabajos previos, que demostraron que las infecciones en el primer trimestre del embarazo están asociadas con un aumento del riesgo de enfermedad alérgica<sup>200, 203</sup>. En este trabajo, las infecciones más comunes diagnosticadas durante el embarazo eran las infecciones del tracto respiratorio y las causadas por candida. Sus resultados sugieren que la exposición in utero a antibióticos e



infecciones es un potencial factor de riesgo importante para el desarrollo de asma, eccema y fiebre del heno.

### **6.3. SIBILANCIAS PERSISTENTES.**

En el grupo de niños de “sibilancias persistentes” los factores que se observaron con asociación estadísticamente significativa fueron: el sexo masculino, el fumar de la madre durante el embarazo, el asma en el padre, la presencia de dermatitis, el hecho de tener hermanos, tener resfriados en los tres primeros meses de vida y la prematuridad.

Parte de los niños que presentan sibilancias durante los 3 primeros años de vida, continúan con sibilancias durante la infancia y muchos de ellos son diagnosticados de asma. En el estudio previamente mencionado de Visser y cols.<sup>119</sup> mostraron diferentes factores de riesgo en función del tipo de sibilancias que presentaba el niño (aisladas, recurrentes o severas). En los tres tipos, el tener eccema, hermanos con asma y asistencia a guardería presentaban asociación significativa. En estudios a largo plazo de preescolares con sibilancias las variables eccema y tener un hermano con asma estaban asociadas con sibilancias persistentes más allá de los 6 años. El eccema y una historia familiar de asma han sido identificadas como factores de riesgo para sibilancias persistentes. En cuanto a las complicaciones maternas durante el embarazo, a diferencia de lo observado en nuestro trabajo, las que mostraron una asociación con las sibilancias en la infancia fueron la asfixia en las sibilancias aisladas y la ruptura prematura de membranas en las sibilancias severas.

Keklikian y cols.<sup>204</sup> llevaron a cabo un trabajo para comparar la función pulmonar de los niños con sibilancias recurrentes con un

índice predictivo de asma (API) positivo o negativo descrito por Castro y cols.<sup>52</sup>. La función pulmonar reducida antes de cualquier episodio de sibilancias ha sido descrita en algunos niños llevando a la hipótesis de que una función pulmonar previamente alterada puede ser la causa, más que el efecto, de episodios severos de bronquiolitis que algunos niños sufren y que están asociados con futuros episodios recurrentes de sibilancias. Sin embargo, todavía falta información de los mecanismos pulmonares en las primeras etapas de los diferentes fenotipos de sibilancias. El resultado de su estudio mostró que la función pulmonar era significativamente más reducida en los niños con sibilancias recurrentes y un API positivo, en comparación con aquellos con un índice negativo. Como se ha descrito previamente, este índice incluye criterios mayores (asma en alguno de los padres, dermatitis atópica en el niño) y menores (rinitis alérgica en el niño, sibilancias sin catarrros y eosinofilia mayor del 4%). La función pulmonar reducida durante los primeros meses de vida está asociada con un incremento en la prevalencia de asma más tarde en la infancia, e incluso con una función pulmonar reducida en la edad adulta. Se sabe que los niños con sibilancias persistentes responden de forma diferente que los que tienen sibilancias transitorias a las infecciones del tracto respiratorio inferior. Dado que la atopia es el factor de riesgo más importante para la persistencia de las sibilancias, podría hipotetizarse que, independientemente de las diferencias en la arquitectura del tejido pulmonar al nacimiento, una respuesta diferente a las infecciones virales puede afectar al tejido pulmonar de forma diferente en los niños con un API positivo en comparación con los que tienen un API negativo.

En una revisión llevada a cabo por Castro-Rodríguez<sup>205</sup> concluye que con la aplicación del índice anteriormente mencionado, podemos identificar a los niños con sibilancias recurrentes con el mayor riesgo

para el deterioro de la función pulmonar y con altas tasas de persistencia, progresión y recaídas del asma, en otras palabras, pacientes asmáticos atópicos. La inflamación de las vías respiratorias está presente en la edad escolar de niños con asma e incluso en la primera infancia de niños con sibilancias persistentes. El remodelado de la vía respiratoria ha sido documentado en niños asmáticos y cada vez hay más evidencia que el engrosamiento de la membrana basal reticular en niños con asma no controlada es igual que en los adultos con asma severo. Futuros estudios clínicos sobre intervenciones médicas para controlar la enfermedad, como los corticoides inhalados en una dosis correcta y durante períodos de tiempo apropiados, debería incluir este grupo de niños con sibilancias con riesgo (API positivo) para ver si la aplicación temprana del tratamiento puede modificar el curso natural del asma y prevenir este daño irreversible de la vía respiratoria.

En el trabajo de Lowe y cols.<sup>206</sup> investigaron la asociación entre la función pulmonar a los 3 y a los 5 años de edad y los distintos fenotipos de sibilancias, así como si la medición de la función pulmonar a los 3 años puede predecir la consecuente persistencia o desarrollo de las sibilancias. La función pulmonar fue evaluada a los 3 y a los 5 años de edad. Los niños con sibilancias persistentes tenían una marcada peor función pulmonar comparado con otros grupos. En los niños que tuvieron sibilancias a los 3 años, el riesgo de persistencia de las sibilancias se incrementaba si presentaban un aumento de la resistencia de la vía aérea específica y si presentaban sensibilización mediada por IgE.

Como se ha comentado previamente, en el “Tucson Children’s Respiratory Study” se observó que los niños con sibilancias persistentes de inicio temprano presentaban elevados niveles de atopia, alteración

en la función pulmonar e hiperreactividad bronquial. En este trabajo el eccema, el tener madre fumadora y el origen hispano estaban asociados con este fenotipo de sibilancias. En el Reino Unido, Kurukulaartchy y cols.<sup>207</sup> investigaron el papel de los factores ambientales y hereditarios para determinar si el fenotipo de sibilancias persistentes tenía un inicio de forma temprana o tardía. Estudiaron una cohorte de 1456 niños que fueron evaluados en el nacimiento, al año, a los dos años, a los 4 años y a los 10 años de edad. Se recogió información sobre factores genéticos y ambientales en edades tempranas y se realizaron prick tests para alérgenos comunes a los 4 años de edad. Clasificaron las sibilancias persistentes en las de inicio temprano (que se habían presentado en los primeros 4 años y continuaban hasta los 10 años) y las de inicio tardío (las sibilancias aparecían tras los 4 años de edad y seguían hasta los 10 años de edad). En el caso de las sibilancias persistentes de inicio temprano, se encontró una asociación significativa con los siguientes factores: estatus social bajo al nacimiento, infecciones pulmonares recurrentes a los 2 años, padres fumadores a los dos años de edad, eccema a los dos años, alergia alimentaria a los 4 años, asma en la madre, tener algún hermano con asma, urticaria en la madre y status atópico a los 4 años. Los factores asociados a las sibilancias persistentes de inicio tardío fueron el asma en los padres, historia familiar de rinitis, eccema a los 4 años y estatus atópico a los 4 años. Sin embargo, en el “Tucson Children’s Respiratory Study” se plantea que estos dos fenotipos tienen muchas similitudes, siendo posible que sean la expresión del mismo fenotipo atópico que representa el asma infantil persistente.

### 6.3.1. Asma en el padre.

En cuanto a la influencia de una historia familiar de asma o atopia, no existe una evidencia concluyente. En algunos trabajos muestran que el asma materno es un factor de riesgo, mientras que otros concluyen lo contrario. En el trabajo de Puig y cols.<sup>177</sup> hay una asociación entre los niños diagnosticados de asma a los 6 años y una historia materna de atopia. En otro estudio realizado en Nueva Cork por Chen y cols.<sup>208</sup> identificaron que el asma en la madre era un factor de riesgo para las sibilancias persistentes.

El asma persistente en los adultos comienza de forma frecuente en la infancia y está asociada con alteraciones en la función respiratoria que ocurren de forma temprana en la vida. Just y cols.<sup>209</sup> llevaron a cabo un estudio en una cohorte de 219 niños para evaluar la importancia de factores innatos y ambientales asociados con el desarrollo de asma durante la infancia. Estos niños fueron evaluados antes de los 30 meses de edad y a los 6 años de edad. El 27% de los niños que tuvieron sibilancias recurrentes, éstas persistieron hasta los 6 años. Los factores de riesgo que encontraron asociados a las sibilancias persistentes fueron la eosinofilia, sensibilización alérgica y tener un padre asmático. Este estudio confirma el papel de los factores atópicos del niño en la persistencia de las sibilancias durante la infancia.

En un trabajo realizado en Turquía por Talay y cols.<sup>210</sup> pretendían evaluar la prevalencia y los factores de riesgo de asma y enfermedades alérgicas en niños con edades entre los 7 y los 14 años. Participaron 931 niños a cuyos padres se entregó el cuestionario de la primera fase del estudio ISAAC y un cuestionario incluyendo preguntas sobre las

características familiares, demográficas y socioeconómicas. La prevalencia de rinitis alérgica era mayor que la de asma y eccema. En este estudio, la frecuencia de asma y enfermedades alérgicas era significativamente mayor en niños cuyos padres o madres tenían enfermedades alérgicas. Curiosamente, la asociación entre la presencia de rinitis alérgica y eccema en la madre y el padre y la presencia de enfermedades alérgicas en los niños era más evidente.

Se ha visto que el período de los primeros años de vida es importante para el desarrollo de asma. Sin embargo, los síntomas son heterogéneos en la infancia. La identificación de los diferentes fenotipos de asma de forma temprana es importante para evaluar el desarrollo del asma. El grupo del Tucson Children's Respiratory Study (TCRS) identificó diferentes patrones de sibilancias en la infancia basándose en observaciones clínicas. Presentaron cuatro fenotipos de sibilancias: nunca tuvieron sibilancias, sibilancias tempranas transitorias, sibilancias de inicio tardío y sibilancias persistentes. Y se ha visto por muchos grupos de estudio que estos fenotipos difieren en los factores de riesgo para el desarrollo de asma, función pulmonar, desarrollo de atopia, infecciones virales en edades tempranas, polimorfismos genéticos y expresión genética. No está claro si los fenotipos identificados son comparables entre diferentes cohortes evaluadas en diferentes áreas o países, particularmente porque las medidas, definiciones de sibilancias y las características poblacionales pueden diferir entre los estudios. En este sentido Savenije y cols.<sup>211</sup> llevaron a cabo un estudio comparativo de los fenotipos de sibilancias en dos cohortes de niños: el estudio ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents And Children) y el PIAMA (Prevention and Incident of Asthma and Mite Allergy). Las sibilancias de inicio intermedio y tardío y las persistentes tenían la asociación más fuerte con la atopia. Las sibilancias transitorias no estaban asociadas

con atopia pero sí con una función pulmonar reducida. Estos hallazgos refuerzan la evidencia para discriminar los fenotipos de sibilancias en edades tempranas entre aquellos relacionados con el desarrollo y la persistencia del asma y aquellos que se recuperan espontáneamente. Resulta difícil establecer la importancia relativa de características predeterminadas, como la predisposición atópica o el desarrollo anormal de la vía aérea que aparecen como resultado de factores genéticos y prenatales y ambiente postnatal, en el desarrollo de asma en los niños. Múltiples factores interaccionan en la expresión de las sibilancias tempranas. Es la combinación de esas características (atopia, función pulmonar, inflamación de la vía aérea secundaria a exposición a alérgenos o virus) lo que determina la persistencia de los síntomas más tarde en la infancia.

#### 6.3.2. Resfriados en los tres primeros meses.

Se ha visto que las enfermedades virales respiratorias severas y la atopia son factores de riesgo para las sibilancias en la infancia y el asma. En un estudio llevado a cabo en Australia<sup>212</sup> pretendían investigar la asociación entre infecciones respiratorias severas y la atopia de forma temprana con las sibilancias y la persistencia del asma más tarde en la infancia. 147 niños con un elevado riesgo de atopia fueron evaluados desde el nacimiento hasta los 10 años de edad. A los 10 años, el 60% de la cohorte era atópica, el 25.9% tenían eccema, el 18.4% tenían asma y el 20.4% sibilancias persistentes. El 35.8% experimentaron al menos una infección de vías respiratorias bajas asociada con fiebre y/o sibilancias en el primer año de vida. Los niños que tuvieron sibilancias o, en particular, infecciones de vías respiratorias bajas febriles y eran atópicos a los 2 años, tenían más predisposición para tener sibilancias persistentes y asma a los 10 años.

Por tanto, concluyeron que las infecciones severas respiratorias en la infancia y la atopia de forma temprana eran factores de riesgo para sibilancias persistentes y asma. El marcador más fuerte del potencial asmátogénico de las infecciones tempranas era la fiebre concurrente. Por tanto, la presencia de fiebre durante la infección respiratoria es un importante marcador de riesgo para sibilancias y asma más tarde en la infancia, sugiriendo que debe ser medida en estudios prospectivos sobre la etiología del asma.

### 6.3.3. Exposición prenatal al tabaco.

En nuestro trabajo observamos que el fumar de la madre durante el embarazo era un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias persistentes.

Como se ha comentado en la introducción, se ha visto que el hábito de fumar de la madre durante el embarazo se relaciona con el bajo peso al nacimiento<sup>38</sup>. Esta condición está relacionada con una peor función pulmonar<sup>40</sup> e incrementa el riesgo de sibilancias y de infecciones respiratorias durante los primeros meses de vida<sup>35</sup>, e incluso se ha asociado con una peor función pulmonar en la edad adulta<sup>36, 37</sup>. En el trabajo de Strachan y cols.<sup>39</sup> evaluaron el incremento en el riesgo de patologías de la vía aérea inferior en relación con la exposición al tabaco, concluyendo que existía una relación causal al menos en los dos primeros años de vida.

El riesgo de padecer sibilancias durante los 3 primeros años de vida en relación con la exposición prenatal al tabaco, ha sido observado por otros grupos. En el estudio de Stein y cols.<sup>122</sup> observaron esta



asociación en una cohorte de niños que estaban incluidos en el “Tucson Children’s Respiratory Study”. La exposición prenatal al tabaco ha sido asociada a peores niveles en la función pulmonar durante la infancia. Esta peor función pulmonar condiciona a un incremento en el riesgo de sibilancias durante las infecciones virales. Se ha sugerido que la alteración en la función pulmonar podría estar causada por la exposición a toxinas como la nicotina y el monóxido de carbono<sup>123</sup>. Pirastu y cols.<sup>127</sup> observaron que la exposición prenatal al tabaco se asociaba con las sibilancias y el asma, posiblemente a través de efectos adversos en el crecimiento fetal y una disminución en el desarrollo de la función pulmonar. En el estudio de Civelek y cols.<sup>128</sup> también encontraron que la exposición al tabaco durante el embarazo se asociaba a las sibilancias. El tabaco puede causar prematuridad, desarrollo anormal del pulmón durante el período prenatal y un incremento en la hiperreactividad bronquial en el período postnatal.

La alteración en la función pulmonar de los niños de madres fumadoras también ha sido observada por otros grupos. En el trabajo de Bisgaard y cols.<sup>126</sup> observaron una reducción en los niveles basales del volumen expiratorio forzado en medio segundo (FEV<sub>0,5</sub>) en los neonatos cuyas madres fumaron durante el embarazo.

En el estudio publicado por Frey y cols.<sup>213</sup> estudiaron una cohorte de recién nacidos para determinar si los niveles de óxido nítrico en aire exhalado (eNO) en el primer año de vida estaban asociados con atopia materna y exposiciones ambientales pre y postnatales. El óxido nítrico en aire exhalado está aumentado en adultos con asma y en adultos y niños con alergias. Los niveles elevados de eNO están fuertemente asociados con condiciones que se sabe que incrementan la inflamación alérgica en niños con asma. Se ha postulado que los niveles elevados de

eNO pueden estar asociados con un riesgo elevado para el desarrollo de asma. Estos niveles están influenciados por factores genéticos y ambientales como las infecciones, el tabaco y el uso de esteroides. En este trabajo encontraron que el sexo varón y tener una madre fumadora puede incrementar el eNO en el primer mes de vida en niños sanos antes de que aparezcan los síntomas. El fumar durante el embarazo estaba asociado con niveles más bajos de eNO en niños de madres sin asma. La atopia materna per se no estaba asociada a eNO en los niños, aunque los niños con madres asmáticas tendían a tener niveles elevados de eNO. La presencia de atopia materna modificaba el efecto del sexo masculino y los factores ambientales en los niveles de eNO del recién nacido sano. El sexo masculino estaba asociado con un aumento de eNO solo en los niños cuyas madres eran atópicas.

Es sabido que la exposición al tabaco es un factor de riesgo para el asma en la infancia, y el tener una madre fumadora ha sido asociado con síntomas asmáticos en los niños. Cada vez hay más evidencia de que la exposición prenatal al tabaco es un factor de riesgo para una peor función pulmonar y para tener frecuentes síntomas respiratorios en los primeros años de vida. Aunque se ha postulado que la exposición al tabaco afecta a la vía aérea, hay poco conocimiento sobre si esta exposición afecta a la síntesis de NO. En este estudio encontraron que la exposición prenatal al tabaco afecta a la síntesis de eNO y que estos niveles estaban significativamente más elevados en niños cuyas madres tenían asma y que fumaron durante el embarazo. La atopia en el padre no tuvo influencia en el nivel de eNO en este trabajo.

#### 6.3.4. Sexo Masculino.

Los varones son más susceptibles de presentar sibilancias en la infancia, mientras que las mujeres son más susceptibles de presentarlas más tarde en la vida. La diferencia puede estar relacionada con factores genéticos y ambientales, como se ha comentado previamente. Aunque las sibilancias y el asma son heredables, la enfermedad es genéticamente compleja y probablemente un resultado de interacciones genéticas y ambientales. El patrón de herencia no está del todo comprendido y existen resultados contradictorios respecto a la influencia de la enfermedad alérgica paterna y materna y sus efectos en el recién nacido. En los primeros años de vida los niños varones tienen las vías aéreas más pequeñas en relación al tamaño pulmonar en comparación con las niñas. Esto los hace más sensibles a irritantes de la vía aérea como las infecciones. En el trabajo realizado por Melén y cols.<sup>120</sup> en Suiza pretendían identificar los factores de riesgo genéticos y ambientales para el desarrollo de la enfermedad. Estudiaron la influencia del sexo masculino y la historia familiar de alergia (asma y/o alergia en la madre, el padre o ambos) en las sibilancias de la infancia y la sensibilización alérgica hasta la edad de 4 años. Se reclutaron 4089 niños y se obtuvieron datos mediante cuestionarios de los antecedentes de alergia en los padres y de los síntomas de sibilancias a la edad de 1, 2 y 4 años. También se recogieron datos de sensibilización a neumoaérgenos y función pulmonar a los 4 años. Clasificaron a los niños en función del tipo de sibilancias: sibilancias recurrentes, transitorias, persistentes de inicio temprano y sibilancias de inicio tardío. La herencia tuvo más efecto en las sibilancias persistentes y las de inicio tardío que en las recurrentes y transitorias. El sexo masculino era un factor de riesgo importante en los niños con sibilancias y sensibilización. La influencia del asma o alergia en los padres era

mucho mayor en los varones. Algunos estudios indican que el asma en la madre está más fuertemente asociado al asma en el niño, especialmente en niños menores de 5 años. Sin embargo, otros estudios muestran que tanto el asma en la madre como en el padre tienen un riesgo similar. Estos resultados sugieren que debe haber un componente hereditario ligado al sexo que afecta a la susceptibilidad de tener sibilancias de forma temprana. El patrón de herencia sería congruente con genes ligados al cromosoma X, que están mostrados en los varones ya que sólo tienen un cromosoma X. El gen del receptor de la interleucina 9 (IL-9R) localizado en la región pseudoautosómica de los cromosomas X e Y ha sido previamente asociado con el asma y tiene muchos efectos biológicos que son importantes para el desarrollo de las enfermedades alérgicas, como la estimulación de la síntesis de IgE así como el crecimiento y maduración de mastocitos. En este trabajo se encontró una interacción entre el sexo masculino y la enfermedad alérgica en los padres, particularmente en niños con sibilancias persistentes. Esta interacción también se observó en niños que tuvieron sibilancias a la edad de 4 años y que estaban sensibilizados a alérgenos inhalados. Sus resultados sugieren una interacción entre el sexo masculino y la enfermedad alérgica en los padres en las sibilancias del niño, que puede representar una influencia genética específica de sexo.

En otro trabajo realizado también en Turquía por Yuksel y cols.<sup>214</sup> evaluaron la prevalencia de sibilancias y los factores de riesgo para la persistencia en 725 de 17 años o menores. La persistencia era significativa en los varones. Otros factores de riesgo que influyeron en la persistencia de las sibilancias y en el asma fueron: la enfermedad perinatal, la ausencia de lactancia materna y tener bajos ingresos.

### 6.3.5. Prematuridad.

Es sabido que los niños prematuros presentan más síntomas respiratorios durante el primer año de vida que aquellos niños nacidos a término y que su función pulmonar en la infancia está significativamente más reducida, especialmente entre los niños que tuvieron displasia broncopulmonar en el nacimiento. Tanto la prematuridad como el bajo peso al nacer son considerados como factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias y asma en la infancia. Patelarou y cols.<sup>215</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática de lo publicado en relación a problemas del nacimiento y las sibilancias. Identificaron una asociación positiva entre problemas en el nacimiento como el bajo peso al nacer y la prematuridad y el desarrollo de sibilancias de forma temprana en la infancia. Hay, además, muchos factores potenciales de sibilancias, incluyendo factores ambientales y genéticos/familiares e infecciones virales. Entre otros, la atopia materna y la presencia de hermanos mayores están asociados con la severidad de las sibilancias y las enfermedades respiratorias.

Los niños prematuros nacidos antes de la semana 32 de gestación, tienen altas tasas de morbilidad y mortalidad neonatales y han sido, por tanto, el centro de la mayoría de los estudios de evolución tras el nacimiento. Sin embargo, hay menos datos de estudios en niños nacidos entre las semanas 32 y 36 de gestación. Un grupo de trabajo del Reino Unido llevó a cabo una investigación de patologías asociadas a este grupo de prematuros<sup>216</sup>. Los efectos de la edad gestacional en la salud de estos niños fueron evaluados a los 9 meses, a los 3 y a los 5 años de edad. La presencia de sibilancias en los últimos doce meses fue preguntada a los padres cuando el niño tenía 3 y 5 años de edad. El uso de medicación prescrita fue recogido a los 5 años. El asma y las

sibilancias mostraron elevadas odds ratios cuanto mayor era la prematuridad. A los 5 años de edad, el tratamiento para el asma era la medicación más frecuentemente prescrita, la odds ratio para la necesidad de la medicación de asma era mayor cuanto mayor era la prematuridad. La proporción de niños que necesitaron 3 o más asistencias a urgencias durante los primeros 9 meses era mayor cuanto menor era la edad gestacional al nacimiento. Las patologías respiratorias y gastrointestinales fueron las causas más frecuentes de asistencia.

Como se ha comentado antes, la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) es común en la infancia. Generalmente los cuadros que produce son infecciones inocuas de vías respiratorias altas en la mayoría de los niños. Sin embargo, un número significativo de niños desarrollan infecciones severas del tracto respiratorio inferior. El VRS es responsable del 50% al 80% de las hospitalizaciones por bronquiolitis<sup>217</sup> y es la principal causa de hospitalización en niños menores de un año<sup>218</sup>. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en California por Escobar y cols.<sup>219</sup> pretendían examinar los efectos a largo plazo de la bronquilitis por VRS durante la infancia en niños pretérminos y recién nacidos a término. En el análisis multivariante, la edad materna, los niños pequeños para la edad gestacional, la presencia de hermanos menores de 5 años y tener anomalías congénitas no estaban asociados significativamente con las sibilancias recurrentes. Otros predictores con una asociación estadísticamente significativa fueron la infección por VRS, la prematuridad moderada, cualquier exposición neonatal a oxígeno, el sexo masculino, ser de raza afroamericana o asiática, tener historia familiar de asma y la hospitalización por una enfermedad respiratoria inespecífica. Los niños con una infección por VRS implicando una hospitalización prolongada pero no complicada tenían

mayor riesgo de sibilancias recurrentes a los 3 años de edad que aquellos niños con infección por VRS sin precisar asistencia médica. La proporción de niños con sibilancias recurrentes era mayor si la edad gestacional era menor en el momento del nacimiento. En este estudio retrospectivo sugieren, por tanto, que la edad gestacional es un importante factor de riesgo par el desarrollo de sibilancias recurrentes. Los niños prematuros tienen mayor riesgo de desarrollo de sibilancias recurrentes que los recién nacidos a término después de una infección por VRS. Además, los niños con infecciones severas por VRS, particularmente aquellos que precisaron hospitalización, tenían mayor riesgo de desarrollo de sibilancias de forma temprana en la infancia que aquellos con infecciones menos severas.

En el estudio antes comentado de Puig y cols.<sup>177</sup>, que realizaron para conocer la prevalencia de asma y sibilancias recurrentes en la infancia, y para analizar la relación entre infecciones respiratorias de vías bajas durante el primer año de vida y el desarrollo de asma y/o sibilancias en la infancia, clasificaron a los niños en los fenotipos de sibilancias según los propuestos por Martínez y cols.<sup>30</sup>. Los grupos fueron: nunca tuvieron sibilancias, sibilancias tempranas transitorias, sibilancias de inicio tardío y sibilancias persistentes. En los niños con mayor riesgo de padecer sibilancias persistentes, los factores de riesgo fueron las infecciones respiratorias de vías bajas, sexo masculino, tener madres jóvenes (menores de 29 años), y el haber tomado antibióticos para infecciones del tracto respiratorio inferior. En cuanto a la prematuridad, algunos autores han postulado que ésta puede reducir el desarrollo pulmonar disminuyendo el calibre del tracto respiratorio, lo que genera un incremento de sibilancias en el curso de infecciones respiratorias y que a su vez incrementa el diagnóstico de asma. Sin embargo, algunos autores no han encontrado esta asociación

concluyendo que es difícil separar los efectos de la prematuridad por sí de los efectos asociados con la ventilación mecánica que algunos de estos niños necesitan durante el período perinatal. En un metanálisis reciente concluyen que, aunque débil, esta asociación existe<sup>220</sup>.

En el trabajo de Lewis y cols.<sup>221</sup> pretendían identificar los determinantes independientes para tener sibilancias en edades tempranas y establecer si los mismos u otros factores etiológicos determinan la persistencia de sibilancias en la adolescencia. Evaluaron la importancia relativa de la prematuridad, además del bajo peso al nacer, la menor edad materna, el tamaño de la familia, tener madre fumadora, el fumar a los 16 años, la finalización temprana de la lactancia materna y el estatus socioeconómico en la etiología de las sibilancias en los primeros 5 años de vida y en la persistencia de esta patología a los 16 años. Previamente se había publicado que, entre otros factores como con el bajo peso al nacer, las madres jóvenes y el fumar de la madre antes y después del nacimiento, la prematuridad<sup>222</sup> se asocia a una mayor prevalencia de sibilancias. Sin embargo, en los resultados de este estudio concluyeron que el bajo peso al nacer y la exposición prenatal al tabaco eran factores de riesgo para las sibilancias tempranas. La persistencia de las sibilancias se asoció a madres jóvenes y alto nivel socioeconómico. La prematuridad no tuvo asociación significativa con las sibilancias.

Por otro lado, en un trabajo realizado por Rusconi y cols.<sup>223</sup>, tras clasificar a los niños en los diferentes fenotipos de sibilancias (sibilancias tempranas transitorias, sibilancias persistentes y sibilancias de inicio tardío), observaron que tanto la prematuridad como el ingreso hospitalario poco después del nacimiento por problemas respiratorios (indicador de de infecciones respiratorias durante el



primer año de vida) estaban asociados con las sibilancias tempranas, aunque no con la persistencia de las sibilancias.

En el estudio retrospectivo de Alper y cols.<sup>224</sup> evaluaron la asociación entre la presencia de sibilancias y factores de riesgo pre y postnatales, familiares y ambientales en una cohorte de 858 niños de 7 años de edad en Turquía. Un 7.1% de los niños tuvieron sibilancias persistentes. En los resultados, los factores de riesgo asociados con las sibilancias fueron, entre otros; la prematuridad, el sexo masculino, la hospitalización por enfermedades respiratorias, las infecciones frecuentes de vías respiratorias superiores durante los 3 primeros años de vida, el eccema alérgico en el niño y cualquier patología alérgica en la madre o en los hermanos.

#### 6.3.6. Dermatitis.

En el trabajo previamente mencionado de Kotaniemi-syrjänen<sup>225</sup> estudiaron una cohorte de niños menores de 2 años hospitalizados con sibilancias. Estos niños fueron seguidos hasta la edad escolar (5-8 años) y, al igual que ha sido previamente publicado, observaron algunas características presentes en la infancia que estaban asociadas con el desarrollo de asma. Estas características incluían la dermatitis atópica. Otras características asociadas fueron: una historia de sibilancias confirmadas por el médico, niveles elevados de IgE, eosinofilia, sensibilización temprana a alérgenos inhalados y sibilancias causadas por la infección por rinovirus.

Los fenotipos atópicos como la dermatitis atópica, el asma y la rinoconjuntivitis alérgica están epidemiológicamente asociados y están inmunológicamente relacionados por la tendencia a producir

anticuerpos IgE contra alérgenos ambientales comunes. La dermatitis atópica se desarrolla con frecuencia durante el primer año de vida, mientras que el asma se diagnostica más tarde en la infancia. Las sibilancias son frecuentes tanto en la primera infancia como en edades más tardías. Linneberg y cols.<sup>226</sup> llevaron a cabo un estudio prospectivo en una cohorte de recién nacidos para investigar la relación de varios factores de riesgo conocidos para las sibilancias en la primera infancia y la dermatitis atópica. El objetivo era evaluar si estos factores de riesgo tenían diferentes efectos en las sibilancias y la dermatitis atópica. En este trabajo, las sibilancias y la dermatitis atópica estaban asociadas significativamente. Encontraron diferentes variables que tuvieron diferentes efectos en los dos fenotipos: fiebre del heno en los padres, el asma en los padres, la dermatitis atópica en los padres, el sexo, la edad materna, el trabajo de la madre, el fumar durante el embarazo, la estación del nacimiento, el peso al nacer, la edad gestacional, el perímetro cefálico, la lactancia materna, el número de hermanos mayores, la asistencia a guardería y tener animales de compañía en domicilio. La mayoría de los factores de riesgo tuvieron una evolución diferente de sus efectos en las sibilancias y la dermatitis atópica. Por ejemplo, la lactancia materna estaba asociada con una disminución en el riesgo de sibilancias pero con un aumento del riesgo de dermatitis atópica. Estos hallazgos apoyan el hecho de que las sibilancias en la infancia y la dermatitis atópica tienen una etiología diferente. En este trabajo observaron una asociación significativa entre las sibilancias y la dermatitis atópica que, aunque era relativamente débil, era consistente con los resultados de otros trabajos. En el Tucson Children's Respiratory Study observaron que el eccema durante el primer año de vida no estaba asociado de forma significativa con las sibilancias tempranas transitorias, pero sí con las sibilancias persistentes<sup>30</sup>. En el mismo estudio se vio que las sibilancias transitorias no estaban

relacionadas con la IgE total y prick tests positivos a alergen inhalados a los 6 años de edad, mientras que sí estaba asociado para el fenotipo de sibilancias persistentes. Esto sugiere que las sibilancias transitorias no están asociadas con la condición atópica como la atopía, el eccema o la rinitis. A excepción del sexo y el número de hermanos mayores, el efecto de los factores de riesgo en las sibilancias no dependía del hecho de tener o no dermatitis atópica. La asistencia a guardería, tener hermanos mayores y la lactancia artificial estaban asociados positivamente con las sibilancias pero tendían a asociarse negativamente con la dermatitis atópica. Estos hallazgos son consistentes con el hecho de que estos factores de riesgo incrementan el riesgo de infecciones, lo que a su vez incrementa el riesgo de patologías con sibilancias en la infancia. Por el contrario, se ha postulado que la exposición a infecciones es protectora para las enfermedades atópicas como la dermatitis atópica, fiebre del heno y asma alérgica. En este sentido, en el estudio de Rusconi y cols.<sup>227</sup> encontraron también que la asistencia a guardería, tener hermanos y la lactancia artificial estaban asociadas positivamente con las sibilancias transitorias tempranas y negativamente con las sibilancias de inicio tardío (un fenotipo de sibilancias que está más asociado con el eccema y la rinitis alérgica a los 6 años de edad). La asociación débil observada en este trabajo entre las sibilancias y la dermatitis atópica podría estar causada por el sesgo de sobreestimación. De este modo, este trabajo sugiere que las sibilancias en la primera infancia no están relacionadas etiológicamente con la enfermedad atópica, y que las sibilancias en la primera infancia no deben ser utilizadas como un indicador del fenotipo atópico.

En el trabajo de Martínez y cols.<sup>30</sup> realizaron un estudio prospectivo para investigar los factores que afectaban a las sibilancias antes de los 3 años de edad y su relación con las sibilancias a los 6

años de edad. Se incluyeron 826 niños y se evaluaron a los 3 y a los 6 años de edad. Los niños fueron clasificados en 4 categorías en función de las sibilancias: nunca tuvieron sibilancias, sibilancias tempranas transitorias, sibilancias de inicio tardío y sibilancias persistentes. El factor que se asoció de forma independiente con las sibilancias persistentes y que coincide con los resultados de nuestro trabajo fue, entre otros, el eccema durante el primer año de vida. Otros factores encontrados fueron el y el sexo masculino, el asma en la madre, el tener madre fumadora, tener rinitis y el origen hispano.

Morais-Almeida y cols.<sup>228</sup> realizaron un estudio prospectivo durante 8 años para identificar los factores de riesgo asociados a las sibilancias recurrentes en los primeros años de vida. Reclutaron 308 niños con sibilancias recurrentes que eran menores de 7 años de edad. Identificaron como factores de riesgo independientes para síntomas de asma en el último año del estudio la historia personal de dermatitis atópica. Otros factores fueron la historia personal de rinitis, el asma en el padre y en la madre, la sensibilización a alérgenos y el desarrollo de los síntomas en el segundo año o más tarde en niños preescolares. La asistencia a guardería fue identificada como un factor protector.

En otro trabajo realizado por Withers y cols.<sup>229</sup> evaluaron una cohorte de niños en dos fases: en la primera los niños tenían entre 6-8 años de edad y en la segunda entre 14-16 años. Pretendían evaluar la evolución de los síntomas respiratorios entre las dos fases. Se analizaron factores familiares, ambientales y sociales para evaluar qué factores predecían la historia natural de los síntomas respiratorios en los adolescentes. Más de la mitad de los niños que tuvieron sibilancias en la primera fase, continuaron con sibilancias en la segunda. Más de un tercio de los niños con tos en la primera fase tuvieron persistencia

de los síntomas. La historia personal de atopia estaba asociada con los síntomas persistentes, y también con los síntomas de inicio tardío.

#### 6.3.7. Tener al menos un hermano.

En el trabajo previamente mencionado de Withers y cols.<sup>229</sup> y contrariamente a lo observado en nuestro trabajo, existía una asociación negativa entre el número de niños en el hogar y la persistencia de las sibilancias. Esta asociación podría reflejar un mecanismo protector inmunológicamente mediado contra la atopia/asma debido a la exposición a infecciones virales de forma temprana, lo que disminuiría la proliferación de linfocitos Th2 y activaría la producción de linfocitos Th1.

En un grupo de estudio en California<sup>131</sup> investigaron los factores asociados al desarrollo del asma. Para ello evaluaron a un grupo de niños que había participado en el “Children’s Health Study”. Seleccionaron a los niños que tenían entre 8 y 18 años de edad en el momento de ser incluidos en el “Children’s Health Study” y que habían sido diagnosticados de asma antes de los 5 años de edad (n=338). Se recogió información sobre datos demográficos, historia familiar de asma, alimentación en la infancia, asistencia a guardería, ambiente en el hogar (mascotas, cucarachas, humo de madera, aceite) y exposiciones ambientales agrícolas (pesticidas, herbicidas, animales, polvo, cultivos). En este estudio, el riesgo de asma disminuía con el incremento en el número de hermanos. La asistencia a guardería en los primeros 4 años de vida estaba asociada positivamente con las sibilancias tempranas transitorias (el riesgo era mayor si la asistencia se producía antes de los 4 meses de vida).

La teoría de la higiene sugiere que los niños que han crecido en contacto con otros niños en su casa o que han asistido a guardería, tienen un riesgo reducido de alergia y asma ya que ciertas infecciones que se producen de forma temprana en la vida pueden estimular la producción de linfocitos Th1 del sistema inmune. Sin embargo, las infecciones virales respiratorias y el asma están relacionadas en la infancia. Los niños experimentan infecciones agudas, pero menos de la mitad desarrollan sibilancias con estas enfermedades. De estos niños, la mayoría tienen una recuperación completa, pero un subgrupo de las infecciones virales puede jugar un papel en el desarrollo y la exacerbación del asma en la infancia. Los niños con sibilancias recurrentes y otras características atópicas, como la dermatitis atópica, o una historia familiar como tener padres o hermanos con patologías alérgicas, tienen mayor riesgo de desarrollar asma atópica más tarde en la infancia y en la adolescencia. Las infecciones virales pueden inducir la síntesis de muchos de los factores que regulan el desarrollo de la vía aérea y alveolar y del remodelado de las vías respiratorias. Los resultados de algunos estudios apoyan el concepto de que las infecciones virales que ocurren en un sujeto genéticamente susceptible en un período crítico del desarrollo podrían promover el desarrollo del asma. Los virus pueden causar un daño en el epitelio aumentando la permeabilidad de la capa mucosa, facilitando la exposición de los alérgenos a las células del sistema inmune. Además, este daño puede distorsionar la fisiología de la vía aérea. Por ejemplo, el edema epitelial y la exudación junto con la producción mucosa pueden producir obstrucción de la vía respiratoria y sibilancias. En cuanto a la susceptibilidad genética del niño, se ha visto que existen varios polimorfismos en los genes de la respuesta inmune que aumentan el riesgo de patologías respiratorias severas inducidas por el virus respiratorio sincitial<sup>230</sup>.

En la última parte del análisis estadístico de nuestro trabajo, y utilizando la regresión de Poisson *Zero-inflated*, pretendíamos evaluar tanto los factores asociados a la precocidad en el inicio de las sibilancias como los factores asociados con el hecho de tener o no tener sibilancias en el primer año de vida.

#### **6.4. FACTORES ASOCIADOS A LA PRECOCIDAD/RETRASO EN EL INICIO DE LAS SIBILANCIAS.**

Observamos que la prematuridad y tener resfriados en los 3 primeros meses de vida se asociaban a la precocidad. Sin embargo, la presencia de moho en la casa influía en el retraso del inicio de sibilancias.

##### 6.4.1. Prematuridad.

Como se comentó en la introducción, se sabe que los niños que nacen pequeños para su edad gestacional tienen más riesgo de sibilancias y de infecciones respiratorias durante los primeros años de vida que los nacidos a término. En el trabajo de revisión realizado por Patelarou y cols.<sup>215</sup> observaron que había una asociación significativa entre el bajo peso al nacer y el desarrollo de sibilancias en edades tempranas. La prematuridad condiciona, por tanto, elevadas tasas de morbilidad y mortalidad y ha sido el centro de muchos estudios de seguimiento. En los resultados del estudio realizado por Boyle y cols.<sup>216</sup> observaron que a mayor nivel de prematuridad había un mayor riesgo de problemas de salud. Entre ellos se encontraban las sibilancias y el asma, siendo las infecciones respiratorias y las gastrointestinales las causas más frecuentes de ingreso hospitalario.

La prematuridad tiene, por tanto, efectos en el calibre de las vías aéreas y en la función pulmonar. Los efectos pulmonares de la prematuridad están más relacionados con el menor calibre de las vías aéreas. Robison y cols.<sup>231</sup> evaluaron el efecto independiente y conjunto tanto de la prematuridad como de la exposición prenatal al tabaco en el desarrollo de las sibilancias. Observaron que la prematuridad estaba asociada con un incremento en el riesgo de sibilancias recurrentes de forma precoz. Estos resultados coinciden con otras publicaciones al respecto, sugiriendo que los niños prematuros tienen más riesgo de asma y sibilancias cuando se comparan con recién nacidos a término. La prematuridad produce alteraciones en la función pulmonar tanto en el primer año de vida como más tarde en la infancia. Los niños prematuros con sibilancias presentan mayor atrapamiento aéreo implicando anomalías en la pequeña vía aérea.

Estos datos coinciden también con los resultados de otros trabajos como el de Escobar y cols.<sup>219</sup> en el que observaron que, entre otros factores, los niños prematuros tenían una asociación significativa con el hecho de presentar sibilancias persistentes. Jaakkola JJ y cols.<sup>220</sup> llegaron también a la conclusión de que la prematuridad era un factor de riesgo para el desarrollo de asma, en comparación con los niños recién nacidos a término.

En el estudio de Meyer<sup>223</sup> se investigaron los diferentes factores de riesgos asociados a los diferentes fenotipos de sibilancias. Observaron que tanto la prematuridad como la asistencia al hospital por problemas respiratorios poco después del nacimiento, estaban asociados con las sibilancias tempranas. Sin embargo, estas infecciones tenían un carácter protector para las sibilancias de inicio tardío.



#### 6.4.2. Resfriados en los primeros tres meses de vida.

Las infecciones virales son comunes, siendo la infección por el virus respiratorio sincitial la más común en la infancia. Esta infección es la causa más frecuente de hospitalización en niños menores de 1 año<sup>219</sup>. Las infecciones virales del tracto respiratorio inferior que se producen durante los primeros años de vida están asociadas con un incremento en el riesgo del desarrollo de asma, siendo el factor más consistente asociado con la expresión del asma. La edad preescolar es el período de la vida con la incidencia más elevada de asma y por tanto, un período en el que el papel de las infecciones virales en la patogénesis del asma puede ser de gran importancia. Por un lado, la infección viral puede alterar el desarrollo de las respuestas inmunes o interferir con el patrón normal de crecimiento pulmonar y/o la regulación del tono de la vía aérea. Por otro lado, los virus pueden ser agentes causales de obstrucción bronquial en aquellos sujetos que tienen una alteración preexistente de la función de la vía aérea o de la estructura o una susceptibilidad para desarrollar respuestas inmunes que predisponen a la obstrucción de la vía aérea. Martínez<sup>178</sup> llevó a cabo una revisión con el propósito de valorar una tercera posible hipótesis que podría explicar la información aparentemente contradictoria en relación a las infecciones virales y el desarrollo del asma, ya que se ha visto que pueden ser tanto factores de riesgo para el desarrollo de asma como factores protectores. En este punto, la naturaleza de la respuesta a los diferentes virus asociados con asma dependería de factores genéticos del individuo, exposiciones ambientales concomitantes y el momento en el que se produce la infección, en relación al grado de maduración tanto del sistema inmune como de las vías aéreas. Por tanto, no habría un patrón único de

respuestas y de potenciales secuelas asociado con las infecciones virales relacionadas con asma.

Medeiros y cols.<sup>232</sup> realizaron un estudio en el municipio de Recife en Brasil, para valorar la prevalencia de sibilancias en niños menores de un año así como para determinar los factores de riesgo asociados. El estudio fue llevado a cabo siguiendo el protocolo del EISL en niños de entre 12 y 15 meses de vida. La prevalencia de sibilancias en el primer año de vida fue del 43% sin encontrar diferencias en cuanto al sexo. Demostraron que tener resfriados en fases precoces de la vida (antes de los 6 meses de edad) y en gran número (más de 9 episodios de infecciones de vías respiratorias superiores) y haber tenido neumonía estaban asociados a la presencia de sibilancias en el primer año de vida. Otros factores asociados fueron tener familiares con asma, la exposición a tabaco en el domicilio, haber ido a la guardería y residir en zona de polución.

En el estudio de Jedrychowski y cols.<sup>140</sup> encontraron una asociación muy fuerte entre las sibilancias persistentes con la severidad de las infecciones respiratorias. El origen puede estar en el hecho que las sibilancias en edades precoces constituyen un marcador de la inmadurez inmunológica pulmonar, que se manifiesta por una susceptibilidad aumentada a los efectos de los virus respiratorios. Los ataques frecuentes al epitelio de las vías respiratorias en el curso de las infecciones respiratorias en niños con sibilantes podrían causar procesos inflamatorios que inducirían cambios estructurales de las vías respiratorias. La importancia de las sibilancias precoces para la salud respiratoria de los niños fue enfatizada por el hecho de que la mayor parte de los casos de sibilancias persistentes y de asma, que comienzan

en edades tempranas, estaban frecuentemente asociadas con una reducción de la función pulmonar.

Kurukulaaratchy y cols.<sup>207</sup> investigaron el papel de factores ambientales y hereditarios en relación con el inicio temprano o tardío de los fenotipos de sibilancias en la infancia. El hecho de tener infecciones respiratorias recurrentes a los 2 años se relacionaba con el inicio temprano de las sibilancias persistentes. Otros factores que encontraron asociados a este fenotipo de sibilancias fueron: bajo nivel socioeconómico al nacer, tener padres fumadores y factores hereditarios (eccema a los dos años, alergia alimentaria a los 4 años, asma en la madre, asma en algún hermano, urticaria en la madre y status atópico a los 4 años). Sugieren que es posible que la influencia temprana de factores ambientales junto con una predisposición genética subyacente pueden influir en el desarrollo temprano de las sibilancias.

#### 6.4.3. Presencia de moho en el domicilio.

En el trabajo de Visser y cols.<sup>119</sup> observaron que la presencia de moho en el domicilio estaba asociada con los tres fenotipos de sibilancias que evaluaron (tener sibilancias alguna vez, sibilancias recurrentes y sibilancias severas). Una posible explicación de esta asociación sería que la existencia de moho incrementaría la supervivencia y replicación de los virus. Sugirieron que los efectos de las estrategias para reducir la humedad en la prevalencia y la severidad de las sibilancias, deberían ser examinados en estudios clínicos randomizados.

Karvonen y cols.<sup>143</sup> también observaron que la presencia de moho incrementaba el riesgo de sibilancias en edades tempranas. Además

estaba asociada con la persistencia de asma más tarde en la vida, aunque esta asociación y el mecanismo necesitan ser confirmados en el futuro. Sugirieron, además, la importancia de la evaluación por separado de los efectos en la salud de la humedad en función de las diferentes estancias de la vivienda.

Varios estudios epidemiológicos han propuesto que existe una relación entre la exposición a moho en el domicilio y el riesgo de asma o sibilancias en los niños. La humedad, sería un factor de riesgo significativo para presentar tos, sibilancias y asma. En otros trabajos longitudinales se ha visto que la exposición temprana a los problemas de humedad predice el desarrollo de asma así como de síntomas y signos relacionados con el asma, como la tos, las sibilancias y la obstrucción bronquial durante los dos primeros años de vida. En alguno de estos estudios además presentan evidencia de que el efecto a la exposición al moho es mayor en los niños cuyas madres tienen asma. Los agentes causales específicos de asma en relación con los problemas de moho en el interior del domicilio no están del todo claros. Se han propuesto varias causas potenciales incluyendo moho, bacterias, ácaros del polvo y un incremento en la emisión de sustancias químicas de las superficies afectadas<sup>139</sup>.

## **6.5. FACTORES ASOCIADOS AL HECHO DE TENER SIBILANCIAS.**

En un segundo lugar del análisis, las variables que se asociaron de forma significativa con el hecho de tener sibilancias en el primer año de vida fueron: tener madre fumadora en el embarazo, el sexo masculino, tener resfriados en los tres primeros meses de vida, tener al menos un hermano, la asistencia a guardería en los doce primeros

meses de vida, el asma en el padre y la presencia de moho en el domicilio.

Estos datos coinciden con otros trabajos, como el realizado en Turquía por Alper y cols.<sup>224</sup>. Llevaron a cabo un estudio retrospectivo y en los resultados observaron que, entre otros, los factores de riesgo asociados con las sibilancias eran el sexo masculino, el hecho de fumar de la madre durante el embarazo, la existencia de moho en el domicilio, hospitalización por infecciones respiratorias en la infancia, tener frecuentes infecciones respiratorias del tracto respiratorio superior y cualquier patología alérgica en la madre o en los hermanos. Otros factores asociados fueron la prematuridad, un bajo nivel socioeconómico, la lactancia artificial antes de los dos meses de vida, el eccema alérgico e historia de crup entre los 6 meses y los 5 años de edad.

Neto y cols.<sup>142</sup> evaluaron los factores de riesgo para las sibilancias en los niños en el sur de Brasil. Realizaron un estudio basándose en el cuestionario del EISL en niños de entre 12 y 15 meses de edad. Al igual que en nuestro trabajo, los factores de riesgo encontrados fueron: sexo masculino, historia familiar de asma en los padres, tener hermanos, padecer seis o más episodios de resfriados, la asistencia a guardería y la presencia de moho en el domicilio. Otros factores de riesgo que también encontraron asociados fueron la dermatitis y tener mascotas en la casa durante el embarazo.

#### 6.5.1. Madre fumadora durante el embarazo.

Lewis y cols.<sup>221</sup> Observaron en la cohorte de niños estudiada que el fumar de la madre durante el embarazo se asociaba a las sibilancias.

Otros factores predictores independientes para el desarrollo de sibilancias antes de los 5 años fueron el sexo masculino, y el bajo peso al nacer. Tanto la exposición in útero al tabaco como el bajo peso al nacer condicionan una peor función pulmonar, ya que afectan tanto al crecimiento como a la maduración pulmonar.

Los mismos hallazgos en relación a la exposición al tabaco fueron observados por Magnusson y cols.<sup>123</sup>. La exposición in utero al final del embarazo estaba asociada con las sibilancias, aunque no con el diagnóstico de asma más tarde en la infancia. El hecho de fumar es un determinante de bajo peso al nacer y además hay trabajos que lo relacionan con la prematuridad. La exposición prenatal al tabaco puede afectar a la función pulmonar de forma negativa y puede incrementar la susceptibilidad hacia factores que provocan sibilancias, como las infecciones virales.

Es sabido que la exposición in útero al tabaco, al igual que ocurría con la prematuridad anteriormente mencionada, tiene efectos tanto en el calibre de la vía aérea como en la función pulmonar. Esta exposición está asociada con una desregulación precoz de sistema inmune así como cambios en la morfogénesis pulmonar. En el trabajo de Robison y cols.<sup>231</sup> observaron, en contraposición con otros artículos publicados, que la exposición prenatal al tabaco no presentaba efecto en las sibilancias recurrentes. Sin embargo, estos resultados podrían estar justificados por el tamaño de la población estudiada, sugiriendo que con una muestra mayor habrían encontrado asociaciones significativas entre las sibilancias y la exposición prenatal al tabaco.

Gilliland y cols.<sup>233</sup> estudiaron el efecto del hecho de fumar de la madre durante el embarazo y la exposición postnatal al tabaco en el

desarrollo de asma y sibilancias en una cohorte de 5762 niños del sur de California. Los efectos de la exposición in útero en el desarrollo del asma y las sibilancias no ha sido tan estudiados como los efectos de la exposición postnatal al tabaco. El tener madre fumadora ha sido asociado fuertemente con efectos adversos respiratorios en los niños, sugiriendo que la exposición fetal al tabaco en la madre puede tener efectos a largo plazo en la salud respiratoria de los niños. Debido al hecho de que las mujeres que fuman durante el embarazo, siguen fumando tras el parto, ha sido difícil estudiar de forma independiente los efectos de la exposición pre y postnatal al tabaco. Por tanto, la evidencia de un efecto independiente de la exposición in utero en el asma y las sibilancias es inconsistente. En este trabajo observaron que la exposición prenatal al tabaco estaba independientemente asociada al asma y las sibilancias. El fumar durante el embarazo provoca una exposición del feto a carcinógenos y otras toxinas del tabaco que se metabolizan en otros componentes más potentes. Esto afecta de forma negativa a la función pulmonar postnatal e incrementa el desarrollo de asma. Es posible que esta exposición altere el normal desarrollo conduciendo a una peor función pulmonar y a un incremento de la hiperreactividad bronquial, conduciendo a una predisposición permanente a presentar sibilancias y asma. Muchos trabajos también han llegado a la misma conclusión. Los déficits resultantes en la pequeña vía aérea asociados a esta exposición pueden predisponer a las sibilancias durante infecciones respiratorias u otras situaciones que producen inflamación, hiperreactividad bronquial subsecuente y obstrucción de las vías respiratorias. Otros estudios han mostrado que estos efectos están más fuertemente asociados en aquellos niños con historia familiar de asma. La exposición in útero puede afectar, además, al desarrollo y a la maduración de sistema inmune pulmonar causando una persistencia inapropiada de un patrón de respuesta Th2, lo que

incrementaría la susceptibilidad a la sensibilización alérgica. Dado que un incremento en la sensibilización temprana a antígenos comunes, junto con una función pulmonar reducida y un incremento en la hiperreactividad bronquial parece que subyacen en la patogénesis del asma, es biológicamente posible que la exposición prenatal al tabaco incremente el desarrollo de asma, especialmente durante los primeros cinco años de vida.

El tabaquismo materno durante la gestación ha sido implicado en la aparición de sibilancias precoces. El tabaquismo durante el embarazo está asociado a un aumento en la producción de la interleuquina 13. Ésta es una citoquina importante que está implicada en la producción de IgE y en la patogénesis del asma. La expresión de la interleuquina 13 en el tejido pulmonar está relacionada con inflamación, secreción mucosa, fibrosis subepitelial y la producción de eotaxina. Por tanto, parte de los efectos de la exposición al tabaco estarían mediados por esta interleuquina además de otras citoquinas<sup>232</sup>.

En la cohorte de niños estudiada por Kotaniemi-Syrjänen y cols.<sup>225</sup> evaluaron las características relacionadas con un empeoramiento en la función pulmonar y un incremento en la hiperreactividad bronquial. Los antecedentes de asma y la exposición in útero al tabaco predisponen a peores parámetros pulmonares. Sin embargo en cuanto al género, a diferencia de nuestro trabajo, el sexo femenino también se relacionaba con esta peor función.

Frey y cols.<sup>213</sup> estudiaron los niveles de óxido nítrico exhalado (ONe) en niños en el primer mes de vida. El ONe es un marcador de inflamación de las vías respiratorias y su medición puede ser una herramienta sensible para estudiar el efecto de la exposición a varios



factores ambientales que dependen de la predisposición materna y el medio intrauterino. En este trabajo observaron que el sexo masculino y la exposición intrauterina al tabaco influyen en los niveles de O<sub>Ne</sub> del recién nacido. Esta medición puede ser útil para llevar a cabo medidas preventivas y estrategias terapéuticas en relación al desarrollo de las sibilancias.

#### 6.5.2. Sexo masculino.

El sexo masculino se ha relacionado con el hecho de tener sibilancias. En varios estudios se ha visto que el sexo masculino se relaciona con una mayor susceptibilidad a tener asma en la infancia, mientras que las niñas son más susceptibles más tarde en la vida. Los niños presentan de forma temprana un menor tamaño de las vías respiratorias en comparación con las niñas, lo que puede condicionar una mayor sensibilidad a irritantes respiratorios como las infecciones y otros agentes causales aerotransportados. Sin embargo, todavía quedan incertitudes en relación al efecto del género en el desarrollo del asma. Melén y cols.<sup>120</sup> investigaron esta influencia, además de la historia de alergia en los padres (diagnóstico de asma y/o alergia en el padre, la madre o ambos), en el desarrollo de las sibilancias en la infancia. Observaron que el sexo masculino estaba relacionado con el desarrollo de las sibilancias.

#### 6.5.3. Resfriado en los primeros tres meses de vida.

En el trabajo de Martínez<sup>178</sup> sugieren que si los niños pequeños son más susceptibles a las infecciones por el VRS si sus hermanos también presentan VRS, la explicación más razonable sería una fuente de infección común. Sin embargo, hay pocos estudios en relación a la

genética de las infecciones del tracto respiratorio inferior y su relación con el consecuente desarrollo de asma. Esto es debido en parte a la dificultad intrínseca para demostrar que la agregación familiar de las enfermedades del tracto respiratorio inferior es atribuible a factores genéticos comunes y no a un ambiente común.

Como se ha comentado, las infecciones respiratorias virales son comunes en la infancia y también han sido implicadas en el desencadenamiento de cuadros de sibilancias en los primeros años de vida y en la persistencia de los síntomas en los primeros diez años de vida. Los resultados del “Tucson Children’s Respiratory Study” demostraron que el virus respiratorio sincitial es la causa de la mayoría de infecciones en niños menores de 2 años y que se asocia a cuadros de sibilancias persistentes que desaparecen a los 13 años. También se ha sugerido en otros trabajos que la pre-existencia de factores inmunológicos está relacionada con el desarrollo de infecciones respiratorias, como por ejemplo el hecho de tener tasas elevadas de interferon gamma a los 9 meses de vida. Niveles elevados de interleuquina 10 también han sido documentados en niños en período de convalecencia de infecciones por el virus respiratorio sincitial y esto ha sido asociado al riesgo para sibilancias en el futuro. Otros autores como Ramsey y cols.<sup>234</sup> proponen que probablemente factores no inmunológicos como el incremento en la inflamación de las vías aéreas o una función pulmonar reducida en el nacimiento estarían relacionados con una mayor susceptibilidad a las infecciones de las vías aéreas inferiores. Probablemente, alteraciones en la función pulmonar y/o en el tamaño de las vías aéreas, la desregulación (congénita o adquirida) del tono de la vía aérea, alteraciones en la respuesta inmunitaria a las infecciones y variantes genéticas de estas respuestas

serían los factores implicados en las infecciones respiratorias y las sibilancias.

#### 6.5.4. Asistencia a guardería en los doce primeros meses de su vida y tener al menos un hermano.

Los factores ambientales que están relacionados con la exposición a virus, como son la asistencia a guardería y el hecho de tener hermanos, influyen en la prevalencia de las sibilancias ya que los virus son los principales factores causantes de sibilancias en edades tempranas. Herr y cols.<sup>235</sup> llegaron a estas conclusiones en el trabajo que realizaron para determinar los factores que influyen en la severidad de las sibilancias en los niños de 18 meses de vida. Además, el hecho de ser varón y tener antecedentes de asma en los padres también eran factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias.

Por tanto, los niños que tienen infecciones de vías respiratorias bajas de forma precoz tienen un riesgo elevado para el consecuente desarrollo de sibilancias y asma<sup>236</sup>.

En el estudio de Meyer<sup>223</sup>, al evaluar los diferentes fenotipos de sibilancias, observaron que un incremento en las infecciones debidas al contacto con hermanos o la asistencia a guardería era un factor de riesgo para el desarrollo de las sibilancias.

La asistencia a guardería, sobre todo en los primeros cuatro meses de vida, está asociada con el desarrollo de asma de forma temprana<sup>131</sup>, ya que está considerada como una fuente de infecciones respiratorias, aunque no parece tener influencia más allá de los 4 o 5 años<sup>42</sup>. Estos mismos hallazgos fueron observados en el trabajo de

Rusconi y cols.<sup>227</sup> que estudiaron una cohorte de 16.333 niños para investigar la asociación entre las sibilancias y factores de riesgo pre, peri y postnatales. Clasificaron a los niños en los tres fenotipos de sibilancias descritos por Martínez y observaron que tener hermanos y asistir a guardería eran factores de riesgo, sobre todo para las sibilancias tempranas transitorias. Sin embargo, eran factores protectores para las sibilancias de inicio tardío. Es bien sabido que en los primeros años de vida, las enfermedades que cursan con sibilancias están asociadas con infecciones virales y éstas son más frecuentes en domicilios con muchos miembros en la familia y la asistencia a guardería. Una explicación para el efecto protector de estos dos factores en relación con las sibilancias de inicio tardío, sería el hecho de que la infección adquirida de forma temprana podría alterar el sistema inmune contra una respuesta alérgica a los antígenos ambientales.

Ball y cols.<sup>42</sup> también estudiaron una cohorte de 1035 niños para evaluar el efecto de tener hermanos y la asistencia a guardería en el desarrollo de sibilancias. Observaron que la exposición de los niños a hermanos mayores o a otros niños en la guardería eran factores de riesgo para tener sibilancias a la edad de 2 años en comparación con los niños no expuestos. Sin embargo, eran factores protectores para el desarrollo de asma y las sibilancias frecuentes más tarde en la infancia. Al igual que en trabajos anteriores, una posible explicación de este hecho sería que las infecciones que se producen en la infancia podría influir en la maduración del sistema inmune del niño. Las infecciones que estimulan una respuesta inmune Th1-like durante el período crítico de maduración del sistema inmune inhibiría la respuesta Th2 predominante que hay en los recién nacidos.

La importancia de tener hermanos mayores para la salud respiratoria ha sido valorada en el estudio de Jedrychowski y cols.<sup>140</sup>. Sus resultados están en concordancia con el “Tucson Children’s Respiratory Study”<sup>42</sup>, que ha mostrado que los niños con más exposición a otros niños en el domicilio o en la guardería tienen más predisposición para tener sibilancias frecuentes a los dos años de edad que los niños con escasa o ninguna exposición. En el estudio COAST<sup>54</sup> la asistencia a guardería y/o la presencia de hermanos incrementaba significativamente la tendencia a contraer infecciones virales durante la infancia. Se asume que el mayor riesgo de infecciones respiratorias en los niños que tienen hermanos mayores está relacionado con el hecho que los hermanos mayores introducen infecciones bacterianas o virales en el círculo familiar.

En el trabajo anteriormente descrito de Just y cols.<sup>209</sup>, observaron que factores ambientales durante el primer año de vida como el hecho de tener más de 3 hermanos, junto con la lactancia materna más allá de los 3 meses y el tener mascotas en el domicilio, eran factores ambientales que protegían de la persistencia de sibilancias. Withers y cols.<sup>229</sup> también llegaron a la conclusión de que el hecho de tener hermanos se asociaba de forma negativa con las sibilancias persistentes. Esto podría reflejar un mecanismo protector mediado inmunológicamente contra la atopia/asma debido a un incremento en la exposición a infecciones virales de forma temprana, lo que sería preventivo para la proliferación de linfocitos Th2 activando de forma predominante los linfocitos Th1. Además, en otros trabajos se ha observado que la asistencia a guardería antes de los doce meses de vida era un factor protector<sup>228</sup>.

#### 6.5.5. Asma en el padre.

Kurukulaaratchy y cols.<sup>53</sup> estudiaron los factores que influían en la persistencia de las sibilancias en edades tempranas hasta los 10 años de edad y pretendían crear un score para identificar aquellos niños con mayor riesgo para la persistencia de las sibilancias. En el análisis multivariante identificaron que la historia familiar de asma y las infecciones recurrentes pulmonares a los dos años eran factores relacionados con la persistencia de las sibilancias de forma significativa. También lo era tener un prick test positivo a los 4 años de edad. En este contexto, una predisposición genética en relación con el hecho de ser atópico y asmático sería un factor crucial en la persistencia de las sibilancias. Sin embargo, también habría que considerar que esta asociación no estaría solo relacionada con las influencias genéticas, sino también con el hecho de compartir el mismo ambiente de forma temprana en la vida.

La implicación de la historia familiar de asma en el desarrollo de sibilancias en preescolares y escolares, ha sido demostrada también en otros estudios<sup>232</sup>. Sin embargo, en muchos trabajos no existe diferenciación entre el asma en el padre o en la madre. En el trabajo de Jaakkola y cols.<sup>139</sup> observaron que los antecedentes de asma en los padres eran fuertes determinantes para el desarrollo de asma en la infancia. La presencia de rinitis alérgica en los padres también era un predictor de asma en la infancia.

Muchos estudios recientes han encontrado una asociación significativa entre las infecciones respiratorias y una historia familiar de asma o atopia. Por ejemplo, Gurwitz y cols.<sup>163</sup> encontraron que los niños hospitalizados por el virus respiratorio sincitial tenían una mayor

proporción de familiares de primer grado con hiperreactividad bronquial. De forma similar Trefny y cols.<sup>164</sup> encontraron que los niños hospitalizados con bronquiolitis por el virus respiratorio sincitial tenían más tendencia a tener una historia familiar de asma. Entre las posibles causas encontramos una susceptibilidad genética intrínseca, desregulación de citokinas, inmunidad antiviral alterada o un incremento en la respuesta inflamatoria. La influencia de la historia familiar de asma debería ser clarificada por estudio genéticos que consideren la interacción entre los genes y el medio ambiente.

En el estudio de Talay y cols.<sup>210</sup> siguieron el protocolo del estudio ISAAC para investigar la prevalencia y los factores de riesgo del asma y las enfermedades alérgicas. Observaron que la frecuencia de asma y enfermedades alérgicas era significativamente mayor en niños cuyos padres o madres presentaban enfermedades alérgicas. Especialmente, la asociación entre la presencia de rinitis alérgica y eccema en la madre y en el padre y la presencia de enfermedades alérgicas en los niños era evidente. Además, la atopia heredada genéticamente de padres y madres constituye niños sensibles a factores ambientales. Similares resultados se obtuvieron en el trabajo de Chong neto y cols.<sup>142</sup>. En el estudio prospectivo de Morais-Almeida y cols.<sup>228</sup> evaluaron los factores de riesgo para las sibilancias persistentes en el primer año de vida. También llegaron a la conclusión de que el asma el padre y en la madre eran factores de riesgo independientes para tener síntomas de asma. De hecho, el Índice Predictivo de Asma (API) incluye que la historia de asma o sibilantes fuera de los resfriados en los padres es un factor de riesgo para el desarrollo de asma<sup>204</sup>.

Just y cols.<sup>209</sup> realizaron un trabajo para valorar la importancia de factores innatos y ambientales asociados con la presencia de asma

durante la infancia en una población de niños con sibilancias recurrentes evaluados prospectivamente. En el análisis multivariante observaron, al igual que en nuestro trabajo, que el asma en el padre era un factor de riesgo para las sibilancias persistentes. Otros factores que encontraron asociados fueron la eosinofilia y sensibilización alérgica.

En nuestro estudio observamos que el asma en el padre era un factor relacionado con el hecho de tener sibilancias. Sin embargo, Rusconi y cols.<sup>199</sup> observaron que existe una mayor influencia del asma en la madre comparado con el asma en el padre y la atopia en el desarrollo de asma en el recién nacido, sugiriendo que el ambiente pre y postnatal también juegan un papel importante en el consecuente desarrollo de patología respiratoria en el niño. Chen y cols.<sup>201</sup>, al evaluar los factores de riesgo en relación con los diferentes fenotipos de sibilancias, también llegaron a la conclusión de que el asma en la madre estaba relacionada con los tres fenotipos (sibilancias tempranas transitorias, tempranas persistentes y de inicio tardío). En el trabajo de Kurukulaartchy y cols.<sup>237</sup> observaron que el asma en la madre estaba asociada al fenotipo de sibilancias persistentes de inicio precoz (inicio en los primeros 4 años de edad y presentes a los 10 años).

Melén y cols.<sup>120</sup> observaron que la historia de alergia en los padres también estaba relacionada con las sibilancias, aunque no encontraron diferencias significativas entre la influencia materna y paterna en los diferentes subgrupos de sibilancias. Algunos estudios concluyen que el asma en la madre está más fuertemente asociada con el asma en la infancia, mientras que otros trabajos muestran que tanto el asma en la madre como en el padre tienen un riesgo similar. Esto difiere de los hallazgos de nuestro trabajo, en los que el asma en el padre, y no el de la madre, se relacionaba con el hecho de tener sibilancias.



#### 6.5.6. Presencia de moho en el domicilio.

Jaakkola y cols.<sup>139</sup> realizaron un estudio prospectivo de 1916 niños de entre 1 y 7 años para valorar la relación de la atopia en los padres y la exposición a moho en el desarrollo del asma en la infancia. Los antecedentes de atopia familiares (definidos como historia de asma en el padre o en la madre o la rinitis alérgica) tuvieron una asociación significativa con el desarrollo de asma. La incidencia de asma estaba relacionada con la presencia de humedad. Esta relación resultó significativa con el olor a humedad, pero no con los daños por agua, humedad en las superficies interiores y moho visible. Varios mecanismos biológicos por los que el moho de interior podría inducir asma han sido sugeridos. Estos incluyen reacciones mediadas por hipersensibilidad IgE mediada, reacciones tóxicas por micotoxinas, reacciones inflamatorias no específicas por compuestos orgánicos volátiles irritativos.

Los mismos resultados fueron observados por Karvonen y cols.<sup>143</sup> que siguieron a una cohorte de 396 niños desde el nacimiento hasta los 18 meses. Las sibilancias estaban asociadas con la severidad de la humedad en la cocina y con el moho visible en las principales estancias (donde se espera que los niños pasen la mayor parte del tiempo), sobre todo en la habitación del niño. En este trabajo se sugiere que, al igual que en el anterior, ciertos metabolitos de los hongos (micotoxinas) pueden modificar el sistema inmune. También podrían incrementar el riesgo para la sensibilización a alérgenos inhalados.

Los niños pasan la mayor parte del tiempo en el interior, tanto en las casas como en el colegio. Los hongos de interior son importantes contaminantes biológicos que afectan a la salud de los niños. Pueden

causar efectos adversos en la salud humana a través de tres procesos: alergia, toxicidad e infección. Muchas enfermedades alérgicas como el asma, rinitis, eccema y urticaria pueden aparecer en relación con la exposición a mohos de interior. Celtik y cols.<sup>238</sup> investigaron la relación entre los mohos de interior y las enfermedades alérgicas o síntomas respiratorios en un grupo niños de Edirne, Turquía. La mayoría de los estudios previos han mostrado los efectos adversos de la humedad y el moho visible en los hogares en la salud respiratoria. Sin embargo, son pocos los trabajos que relacionan la exposición a moho en el ambiente escolar y síntomas respiratorios y alérgicos. En este estudio, pretendían evaluar el efecto de los mohos de interior en las escuelas primarias y las enfermedades alérgicas o los síntomas respiratorios. En sus resultados no encontraron una correlación significativa entre la cantidad de moho y la prevalencia de asma, enfermedades alérgicas y síntomas de alergia en las escuelas. Esto podría ser debido a la baja exposición a moho en las escuelas de esta región. Se observó una baja concentración de moho en las escuelas primarias de esta región, por tanto, en este estudio, no se encontró ninguna relación entre los mohos de interior en la escuela y las enfermedades alérgicas o síntomas respiratorios.

La exposición a moho en el domicilio, así como al tabaco y al dióxido de nitrógeno, han sido asociados con las sibilancias o tos persistente en algunos estudios pero no en otros. Belanger y cols.<sup>144</sup> estudiaron a una cohorte de niños para evaluar la relación entre la exposición a alérgenos de interior, dióxido de nitrógeno y moho con las sibilancias y la tos persistente en el primer año de vida. La exposición a moho estaba asociada con las sibilancias entre los niños cuyas madres presentaban asma. También se asociaba con la tos persistente sólo entre los niños de madres sin asma. Otros estudios previos también han llegado a las mismas conclusiones. El hecho de que se obtuvieran

resultados diferentes en función de la existencia de asma en la madre, puede indicar la existencia de diferencias genéticas subyacentes en estos niños que los hacen más o menos susceptibles a agentes ambientales específicos.

Iossifova y cols.<sup>239</sup> investigaron el efecto del moho visible en la infancia en el desarrollo de asma usando el índice predictivo de asma a los 3 años de edad. Encontraron un incremento en el riesgo de asma a los 3 años si había exposición a moho visible de forma temprana. Sin embargo, de forma curiosa, los niveles elevados de (1-3) $\beta$ -D-glucano estaban asociados con un riesgo reducido de asma. Si este efecto contradictorio era causado por una clase de exposición diferente o relacionado con el nivel (dosis) de exposición, no estaba claro.

Wickman y cols.<sup>145</sup> estudiaron los efectos de seguir medidas preventivas en el asma y las sibilancias a los 2 años de edad en un grupo de 4089 niños de Estocolmo. Estas medidas preventivas estaban relacionadas con la lactancia materna, el fumar de la madre y la humedad en el hogar. La existencia de moho en el domicilio así como otros factores (sexo masculino, antecedentes de alergia y la exposición prenatal al tabaco) estaban asociados con el asma y las sibilancias. Observaron que al aplicar estas medidas (estimular la lactancia materna y mejorar las condiciones del hogar) se producía una importante reducción en las sibilancias recurrentes y el asma, especialmente entre los niños con antecedentes de alergia.

## **7. CONCLUSIONES.**

1-En el grupo de niños con “sibilancias remitentes” (aquellos niños que presentaron sibilancias en la fase I del estudio, pero que desaparecieron en la fase II), los factores de riesgo que mostraron una asociación significativa fueron: el sexo masculino, tener madre fumadora en el embarazo, la asistencia a guardería en los primeros doce meses de vida, la existencia de moho en la casa y tener resfriados en los 3 primeros meses de vida.

2-En el grupo de “sibilancias incidentes” (niños que presentaron sibilancias en la segunda fase del estudio pero no en la primera), los dos factores de riesgo que presentaron una asociación significativa fueron la presencia de dermatitis y las infecciones en el embarazo.

3-En el último grupo, “sibilancias persistentes” (niños que tuvieron sibilancias en las dos fases del estudio), los factores de riesgo asociados de forma significativa fueron: el sexo masculino, tener madre fumadora durante el embarazo, el asma en el padre, tener dermatitis, tener al menos un hermano, tener resfriados en los 3 primeros meses y la prematuridad.

4-En cuanto a los factores asociados al inicio precoz/tardío de las sibilancias, se obtuvo una asociación estadísticamente significativa con las variables: presencia de moho en la casa que vive el niño, tener resfriados en los 3 primeros meses de vida y la prematuridad. Los resultados mostraron que la existencia de moho en el domicilio se relacionaba con una aparición más precoz de sibilancias. Los otros dos factores se asociaron con una aparición más tardía de las sibilancias.

5-Las variables que se asociaron de forma significativa con el hecho de tener sibilancias en el primer año de vida fueron: el sexo masculino, tener madre fumadora en el embarazo, el asma en la madre, la asistencia a guardería en los doce primeros meses de vida, la existencia de moho en la casa, tener resfriados en los tres primeros meses de vida y tener al menos un hermano.

## **8. ANEXOS.**

## **8.1. ANEXO 1.**





U.D. Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad  
Dirección General de Salud Pública

## ESTUDIO SOBRE SALUD RESPIRATORIA DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

Nombre y apellidos del niño/a \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Ciudad: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Nombre del Pediatra del niño: \_\_\_\_\_

Centro de Salud al que pertenece el niño: \_\_\_\_\_

1. Fecha de hoy	DIA	MES	AÑO		
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0	0	0
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2005	2006	2007
2. Fecha de nacimiento del niño/a	DIA	MES	AÑO		
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0	0	0
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2004	2005	2006
3. Persona que rellena la encuesta (madre=1, padre=2, otra= 3, madre y padre=4) .....			0 1 2 3 4		
4. Sexo de su hijo/a (niño=1, niña=2) .....			0 1		
5. Edad de su hijo/a (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....			0 1 2 3 4 5 6 7 8 9		
6. ¿Cuánto pesó su hijo/a al nacer? (menos de 1500 gramos=1, de 1500 a 1999 gramos=2, de 2000 a 2499 gramos=3, de 2500 a 3499 gramos=4, más de 3500 gramos=5, no lo recuerdo=6) .....			0 1 2 3 4 5 6		
7. ¿Cuánto pesa su hijo/a actualmente? (en kilogramos, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....			0 1 2 3 4 5 6 7 8 9		
8. ¿Cuánto midió su hijo/a al nacer? (en centímetros, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....			0 1 2 3 4 5 6 7 8 9		
9. ¿Cuánto mide su hijo/a actualmente? (en centímetros, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....			0 1 2 3 4 5 6 7 8 9		
10. Raza o etnia de su hijo/a (blanca=1, gitana=2, norteafricana=3, subsahariana=4, india hispanoamericana=5, asiática=6, otra=7) .....			0 1 2 3 4 5 6 7		
11. ¿Nació su hijo/a en España? (sí=S, no=N) .....			0 1		
11.1. Si ha respondido "NO", ¿en qué país nació su hijo/a? (por favor escríbalo en el recuadro) País <input type="text"/>					
12. Lugar de nacimiento del padre (España=1, Europa, excepto España=2, África=3, América del Norte=4, América del Sur y Central=5, Asia=6, Australia/Oceania=7) .....			0 1 2 3 4 5 6 7		
13. Lugar de nacimiento de la madre (España=1, Europa, excepto España=2, África=3, América del Norte=4, América del Sur y Central=5, Asia=6, Australia/Oceania=7) .....			0 1 2 3 4 5 6 7		
14. ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) ...			0 1		
15. ¿Cuántos episodios de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si nunca ha tenido pitos marque "00") .....			0 1 2 3 4 5 6 7 8 9		
16. ¿A qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho? (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si nunca ha tenido pitos marque "00") .....			0 1 2 3 4 5 6 7 8 9		
17. Cuando su hijo/a tiene pitos en el pecho ¿Suele comenzar por un resfriado normal? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....			0 1 2 3		

18. ¿Se le han desencadenado o empeorado a su hijo/a los pitos en el pecho al moverse más (gatear, correr...) o al enfadarse o reír? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....	① ② ③
19. Los pitos en el pecho de su hijo/a ¿afectan a la alimentación del niño/a? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....	① ② ③
20. Los pitos en el pecho de su hijo/a ¿limitan las actividades diarias de los padres del niño/a? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....	① ② ③
21. Los pitos en el pecho de su hijo/a ¿han modificado la vida familiar? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....	① ② ③
22. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con medicamentos inhalados para dilatarle los bronquios (broncodilatadores) en nebulizaciones o inhalaciones? Ejemplo: Ventolín, Terbasmin, Berodual, Berotec, etc. (sí=1, no=2, ns/nc=3) .....	① ② ③
23. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con corticoides inhalados? Ejemplo: Flixotide, Becloasma, Pulmicort, Fluiinol, Inhalacor, Budesonida, Becotide, Pulmictan, Ribujet, etc. (sí=1, no=2, ns/nc=3) ..	① ② ③
24. ¿Ha recibido su hijo/a tratamiento con otros medicamentos como antileucotrienos (Singulair) o ketotifeno (Zasten, Ketasma)? (sí, tomó antileucotrienos=1, sí, tomó ketotifeno=2, sí, tomó ambos medicamentos=3, no=4, no sabe=5) ..	① ② ③ ④ ⑤
25. En los primeros 12 meses de vida ¿cuántas veces se ha despertado usted por la noche debido a la tos con ahogos o silbidos/pitos en el pecho de su hijo/a? (nunca=1, raras veces (menos de 1 vez al mes)=2, algunas veces (algunas semanas en algunos meses)=3, frecuentemente (dos o más noches por semana, casi todos los meses)=4) .....	① ② ③ ④
26. En los primeros 12 meses de vida, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho tan importantes como para tener que llevarlo a un Servicio de Urgencias? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
27. En los primeros 12 meses de vida, ¿han sido las sibilancias o silbidos/pitos en el pecho tan importantes que usted notara que su hijo/a tenía mucha dificultad para respirar y se ahogaba? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
28. ¿Ha estado su hijo/a hospitalizado por pitos, silbidos o ahogos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida? (no=0, 1 vez=1, 2 veces=2, 3 veces=3, 4 veces=4, 5 veces=5, 6 veces=6, 7 veces=7, 8 veces=8, 9 o más veces=9) .....	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
29. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que su hijo/a tiene asma? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
30. ¿Ha tenido su hijo/a neumonía o bronconeumonía en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
31. ¿Ha estado su hijo/a hospitalizado por neumonía o bronconeumonía en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
32. ¿Ha tenido su hijo/a, en sus primeros 12 meses de vida, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de la boca y la nariz y excepto en el área del pañal? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
33. ¿Fuma la madre (o tutora) del niño/a actualmente? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
33.1. ¿Cuántos cigarrillos al día fuma la madre (o tutora) del niño/a? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no fuma marque "00") .....	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
34. ¿Fuma el padre (o tutor) del niño/a actualmente? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
34.1. ¿Cuántos cigarrillos al día fuma el padre (o tutor) del niño/a? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no fuma marque "00") .....	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
35. ¿Fumó la madre del niño durante el embarazo del niño/a? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
35.1. Si responde "Sí" marque en qué trimestre, puede marcar varias respuestas (1º trimestre=1, 2º trimestre=2, 3º trimestre=3) .....	① ② ③
36. ¿Cuántos de los que viven en la casa fuman cigarrillos, incluyendo a los padres? .....	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
37. ¿Tiene asma el padre del niño/a? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
38. ¿Tiene asma la madre del niño/a? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
39. ¿Tiene asma algún hermano/a del niño/a? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
40. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) el padre del niño/a? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
41. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) la madre del niño/a? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
42. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) algún hermano/a del niño/a? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
43. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) el padre del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
44. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) la madre del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
45. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) algún hermano/a del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N) .....	⑤ N
46. ¿Se le han realizado al padre del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1; sí, y mostró alergia=2; sí, pero no mostró alergia=3) .....	① ② ③

47. ¿Se le han realizado a la madre del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1; sí, y mostró alergia=2; sí, pero no mostró alergia=3) ..... ① ② ③

48. ¿Se le han realizado a algún hermano/a del niño/a, alguna vez, pruebas de alergia en piel o en sangre? (no=1; sí, y mostró alergia=2; sí, pero no mostró alergia=3) ..... ① ② ③

49. ¿Ha ido su hijo/a a la guardería en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) ..... ⑤ ⑥

50. ¿A qué edad comenzó su hijo/a a ir a la guardería? (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no ha ido todavía a una guardería marque "00") .....  ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨  
① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

51. ¿Con qué frecuencia ha ingerido su hijo/a cualquiera de los siguientes productos (NO elaborados en casa) durante sus primeros 12 meses de vida?: yogur, flan, natillas, petit suisse, patatas fritas envasadas, mermeladas, chocolate, refrescos, zumos de sobre, en brick o botella, néctar, etc.. (nunca=1, una vez al mes=2, una vez por semana=3, todos los días de la semana=4) ..... ① ② ③ ④

52. En la casa que vive el niño/a, ¿qué tipo de combustible se usa, predominantemente, para la calefacción?(electricidad=1, gas central=2, estufa de gas=3, queroseno=4, carbón=5, madera=6, otra=7). ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦

53. En la casa que vive el niño/a, ¿qué tipo de combustible se usa, predominantemente, para cocinar? (electricidad=1, gas=2, queroseno=3, carbón=4, madera=5, otra=6) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥

54. ¿Tiene aire acondicionado en la casa que vive el niño/a? (sí=S, no=N) ..... ⑤ ⑥

55. De las siguientes mascotas, marque las que tenía en su casa cuando nació su hijo/a (no tenía mascotas=1, perro=2, gato=3, aves=4, conejo/hamster=5, otra=6) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥

56. De las siguientes mascotas, marque las que tiene actualmente en la casa que vive el niño/a (no tengo mascotas=1, perro=2, gato=3, aves=4, conejo/hamster=5, otra=6) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥

57. La casa en la que vive el niño/a, ¿está enmoquetada? (sí=S, no=N) ..... ⑤ ⑥

58. La casa en la que vive el niño/a, ¿tiene baño completo (lavabo, inodoro, ducha/bañera) en el interior? (sí=S, no=N) ..... ⑤ ⑥

59. La cocina de la casa en la que vive el niño/a (el lugar dónde se prepara la comida) ¿está dentro de la casa? (sí=S, no=N) ..... ⑤ ⑥

60. ¿Tiene teléfono (fijo o móvil) en la casa en la que vive el niño/a? (sí=S, no=N) ..... ⑤ ⑥

61. Marque, por favor, el nivel de educación alcanzado por la madre del niño/a (educación básica, primaria o ninguna (8 años o menos)=1, educación media o secundaria incompleta (9-11 años)=2, educación media o secundaria completa y superior (12 y más años)=3, educación universitaria=4) ..... ① ② ③ ④

62. ¿Cuántos meses alimentó a su hijo/a exclusivamente con leche materna (sin leches adaptadas, cereales, zumos de frutas u otros alimentos como papillas, etc.. ? (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no le dió leche materna marque "00") .....  ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨  
① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

63. ¿Cuántos resfriados (estornudos, tos, moquillo nasal como agua, con o sin fiebre) ha tenido su hijo/a en sus primeros 12 meses de vida? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no ha tenido resfriados marque "00") .....  ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨  
① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

64. ¿Cuántos meses tenía su hijo/a cuando se resfrió por primera vez? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no se ha resfriado nunca marque "00") .....  ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨  
① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

65. ¿Considera usted que su hijo/a vive en una zona con contaminación atmosférica (humos de fábricas, tráfico intenso de vehículos, etc..) (sí=S, no=N) ..... ⑤ ⑥

65.1. Si ha respondido "SI", marque lo que considere oportuno (mucho=1, moderado=2, poco=3) ..... ① ② ③

66. ¿Hay moho (hongos) o manchas de humedad en la casa que vive el niño/a? (sí=S, no=N) ..... ⑤ ⑥

67. ¿Tiene su hijo/a las vacunas correspondientes a su edad completas? (sí=S, no=N) ..... ⑤ ⑥

68. Número de hermanos/as que tiene su hijo/a (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro. Si no tiene hermanos marque "00") .....  ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨  
① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

69. ¿Cuántas personas, adultos y niños, viven en total en la casa en la que vive el niño/a actualmente ? (por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....  ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨  
① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

70. Ocupación del padre (directivos, administradores, licenciados=1, otros directivos téc. medios, diplomados=2, cuadros intermedios, administrativos=3, trabajadores manuales cualificados=4, trabajadores manuales semicualificados=5, trabajadores no cualificados=6, otros casos, mal especificados=7, actualmente no trabaja=8) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧

71. Ocupación de la madre (directivos, administradores, licenciados=1, otros directivos téc. medios, diplomados=2, cuadros intermedios, administrativos=3, trabajadores manuales cualificados=4, trabajadores manuales semicualificados=5, trabajadores no cualificados=6, otros casos, mal especificados=7, actualmente no trabaja=8) ..... ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧

72. Edad de la madre del niño (en años, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro) .....  ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨  
① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

73. ¿Qué se utiliza, *predominantemente*, en la cocina de la casa en la que vive el niño/a para freír?  
(aceite de oliva=1, mantequilla=2, margarina=3, otro tipo de aceite=4) ..... ① ② ③ ④

74. Durante el embarazo de su hijo/a, ¿con qué frecuencia comió o bebió lo siguiente?  
(nunca u ocasionalmente=1, una o dos veces por semana=2, tres o más veces por semana=3, no lo comió por intolerancia o alergia=4, no sabe=5)

	Nunca Ocasión.	1-2 veces sem.	3 o más sem.	Alergia	NS
74.1. Carne (ternera, pollo, cordero, conejo, cerdo, ...) .....	①	②	③	④	⑤
74.2. Hamburguesas cocinadas en casa .....	①	②	③	④	⑤
74.3. Comida rápida: 74.3.1. Pizzas precocinadas, platos precocinados .....	①	②	③	④	⑤
74.3.2. Hamburguesas en burgers, perritos, etc.. .....	①	②	③	④	⑤
74.3.3. Frituras: croquetas, palitos merluza, etc.. .....	①	②	③	④	⑤
74.4. Pescado blanco .....	①	②	③	④	⑤
74.5. Pescado azul .....	①	②	③	④	⑤
74.6. Fruta fresca/zumo natural .....	①	②	③	④	⑤
74.7. Verdura fresca .....	①	②	③	④	⑤
74.8. Ensaladas .....	①	②	③	④	⑤
74.9. Verdura cocinada .....	①	②	③	④	⑤
74.10. Legumbres .....	①	②	③	④	⑤
74.11. Cereales, incluido pan .....	①	②	③	④	⑤
74.12. Pasta .....	①	②	③	④	⑤
74.13. Arroz .....	①	②	③	④	⑤
74.14. Mantequilla .....	①	②	③	④	⑤
74.15. Margarina .....	①	②	③	④	⑤
74.16. Frutos secos, o mantequilla de cacahuete/avellana .....	①	②	③	④	⑤
74.17. Patatas cocinadas en casa (incluidas patatas fritas) .....	①	②	③	④	⑤
74.18. Patatas fritas de bolsa y snacks (gusanitos, fritos, etc...) .....	①	②	③	④	⑤
74.19. Leche .....	①	②	③	④	⑤
74.20. Yogur .....	①	②	③	④	⑤
74.21. Huevos .....	①	②	③	④	⑤
74.22. Bollería industrial, galletas .....	①	②	③	④	⑤
74.23. Bebidas con alcohol .....	①	②	③	④	⑤
74.24. Bebidas gaseosas .....	①	②	③	④	⑤

75. ¿Durante cuánto tiempo en total tomó la madre del niño/a anticonceptivos orales antes de quedarse embarazada del niño/a al que se refiere este cuestionario?  
(nunca=0, menos de 1 año=1, de 1 a 3 años=2, de 4 a 6 años=3, más de 6 años=4) ..... ① ② ③ ④

76. Durante el embarazo del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿con qué frecuencia tomó la madre del niño paracetamol (termalgín, gelocatil, etc.)? (nunca o menos de 1 vez al mes=1, de 1 a 4 veces al mes=2, más de 1 vez a la semana=3) ..... ① ② ③

76.1. Si tomó alguna vez paracetamol durante el embarazo ¿porqué causa lo hizo?  
(cefalea/migraña=1, fiebre=2, dolor muscular=3, otra causa=4) ..... ① ② ③ ④

77. Durante el embarazo y parto del niño/a al que se refiere esta encuesta, ¿tuvo alguna de las siguientes complicaciones? Por favor, responda "Sí" o "NO" en cada caso (sí=S, no=N)

77.1. Hipertensión .....	① ②	77.8. Sufrimiento fetal, hipoxia..	① ②
77.2. Amenaza de aborto .....	① ②	77.9. Prematuridad .....	① ②
77.3. Infecciones .....	① ②	77.10. Vueltas de cordón .....	① ②
77.4. Diabetes gestacional .....	① ②	77.11. Trauma obstétrico en el niño .....	① ②
77.5. Mala presentación .....	① ②	77.12. Forceps, ventosa .....	① ②
77.6. Rotura prematura de aguas.	① ②	77.13. Cesárea .....	① ②
77.7. Problemas de la placenta ....	① ②		

## **8.2. ANEXO 2.**



U.D. Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad  
Dirección General de Salud Pública

Cartagena, Octubre 2005

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR EL  
CUESTIONARIO

La mayoría de las preguntas se contestan eligiendo entre varias respuestas como se muestra a continuación:

1. Sexo (niño=1, niña=2) .....

Los círculos correspondientes a las opciones que elija deben ser rellenados en su totalidad, procurando no salirse del contorno. Es recomendable hacerlo con rotulador negro, aunque también puede hacerse con bolígrafo. No debe usarse lápiz, ni marcar de manera que traspase la hoja.

A continuación tiene algunos ejemplos de cómo debe y no debe rellenar los círculos:



Si se equivoca, tache la marca errónea con una cruz y marque la respuesta correcta, como se indica a continuación.



En algunas de las preguntas (aquellas en las que deben contestar cifras) encontrará una composición como la que se muestra a continuación. Deberá escribir la cifra en el recuadro y a continuación rellenar los círculos correspondientes. En la fila inferior hay que marcar las unidades y en la siguiente las decenas.

En el siguiente ejemplo se indica la talla de un niño. Si el niño mide 75 centímetros, debe rellenarse el cuestionario de la siguiente manera:

1. ¿Cuánto mide su hijo/a actualmente?  
(en centímetros)

75 cm



Observe que no se pueden marcar dos números en la misma fila. Si ha de rellenar una fecha y es día 3, entonces deberá marcarlo como 03, si es 4 como 04 etc. Igual ocurre con los meses: enero será 01, diciembre 12, etc. Sin embargo con los años deberá rellenar el círculo que figura en la parte superior del año que corresponda en cada caso.

Estimados padres:

Se está llevando a cabo en distintas ciudades españolas un Estudio sobre Salud Respiratoria en Lactantes, el cuál está siendo coordinado por el Área de Pediatría de la Universidad de Murcia, y en el que colaboran varios países latinoamericanos y europeos.

El objeto de la presente es pedirles la participación de su hijo/a en el mencionado estudio, y para ello sólo han de rellenar el cuestionario adjunto. Es importante que sepan que cuanto mayor sea la participación, mejores serán las conclusiones y más ayudarán al establecimiento de futuras medidas de salud. Todas las preguntas que se hacen se refieren al niño que ha llevado a vacunar al Centro. Probablemente su hijo tiene ahora alrededor de 15 meses, sin embargo, como verá, las preguntas del cuestionario que se refiere a su hijo hacen alusión a lo que ocurrió durante los primeros 12 meses de su vida. Procure no confundir lo que ocurrió entre el nacimiento y el mes 12 y lo que pudo pasar desde que cumplió un año hasta hoy.

Esta encuesta es confidencial y será utilizada exclusivamente con fines sanitarios. El hecho de pedirle el nombre, dirección y teléfono es para poder preguntarle alguna duda que nos pueda surgir. Si prefiere no rellenar estos datos, no lo haga aunque conteste el resto del cuestionario. En cualquier caso necesitamos su consentimiento por escrito. Lo tiene en la parte de atrás de esta carta. Por favor, rélleno y no olvide firmarlo al pie.

Encontrará preguntas que a usted le resultarán evidentes en nuestro ámbito, pero recuerde que este cuestionario se pasa en otros países como Brasil, Ecuador, Perú, Chile, etc...

Antes de comenzar a contestar las preguntas, lea atentamente las instrucciones para rellenar el cuestionario que figuran en el margen izquierdo de esta carta. Si no entiende alguna pregunta no se preocupe, es preferible que no trate de aclararla y la deje en blanco.

Agradeciéndole de antemano su colaboración, reciba un cordial saludo.

Fdo. Luis García-Marcos Alvarez  
Prof. Titular de Pediatría  
Universidad de Murcia

## Consentimiento informado

D/Dña. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad y con DNI nº \_\_\_\_\_ manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer el hecho de rellenar el cuestionario adjunto para cubrir los objetivos del “Estudio sobre Salud Respiratoria durante el Primer Año de Vida” con el fin de conocer mejor este frecuente problema de salud y poder poner en marcha políticas de prevención y formación sanitaria.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica Reguladora de esta materia y no serán usados sin mi consentimiento previo.

Tomando todo ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que los datos de este cuestionario sean utilizados para cubrir los objetivos del estudio.

Cartagena, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

Fdo. D/Dña. \_\_\_\_\_

### **8.3. ANEXO 3.**





Región de Murcia  
Consejería de Sanidad  
Dirección General de Salud Pública



U.D. Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia

Encuesta (1ª=1, 2ª=2, 3ª=3) .... ① ② ③

## ESTUDIO SOBRE SALUD RESPIRATORIA

Nombre y apellidos del niño/a \_\_\_\_\_

Centro de Salud al que pertenece el niño/a \_\_\_\_\_

Teléfonos de contacto \_\_\_\_\_

1. Fecha de la llamada	DIA	MES	AÑO		
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	8	9	0
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2008	2009	2010

2. Fecha de nacimiento del niño/a	DIA	MES	AÑO		
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	4	5	6
<input type="text"/>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	2004	2005	2006

3. Persona que responde la encuesta (madre=1, padre=2, padre y madre=3, otra=4) .....	① ② ③ ④
4. Sexo (niño=1, niña=2) .....	① ②
5. Edad (en meses) .....	<input type="text"/> m 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
6. ¿Cuánto pesa su hijo/a? (en kilogramos) .....	<input type="text"/> kg 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
7. ¿Cuánto mide su hijo/a? (en centímetros) .....	<input type="text"/> cm 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
8. ¿A qué edad comenzó su hijo/a a ir a la guardería/colegio? (en meses, si no ha ido todavía a una guardería/colegio marque "00") .....	<input type="text"/> m 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
9. ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? (sí=S, no=N) .....	⑤ ⑥
10. En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿limitaron las actividades diarias de los padres del niño/a?(sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....	① ② ③
11. En los últimos 12 meses, los pitos en el pecho de su hijo/a ¿han modificado la vida familiar? (sí=1, no=2, nunca ha tenido pitos=3) .....	① ② ③
12. ¿A qué edad tuvo su hijo/a el primer episodio de silbidos o pitos en el pecho? (en meses, si nunca ha tenido pitos marque "00") .....	<input type="text"/> m 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
13. ¿A qué edad tuvo su hijo/a el último episodio de silbidos o pitos en el pecho? (en meses, si nunca ha tenido pitos marque "00") .....	<input type="text"/> m 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
14. ¿Ha tenido su hijo/a en el último año síntomas en la nariz y en los ojos como estornudos, moco, congestión nasal, picor, lagrimeo o enrojecimiento? (sí=S, no=N) .....	⑤ ⑥
15. ¿A qué edad comenzaron estas molestias? (en meses, si nunca ha tenido estas molestias marque "00") .....	<input type="text"/> m 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
16. ¿Ha tenido su hijo/a, en el último año, manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen, en cualquier parte del cuerpo, excepto alrededor de los ojos y la nariz y excepto en el área del pañal? (sí=S, no=N) .....	⑤ ⑥

17. ¿Fuma la madre del niño/a actualmente? (sí=S, no=N) .....  S  N
18. ¿Fuma el padre del niño/a actualmente? (sí=S, no=N) .....  S  N
19. ¿Ha cambiado de domicilio en los últimos 2 años? (sí=S, no=N) .....  S  N
20. ¿Tiene la casa del niño manchas de humedad y/o moho en la pared o en el techo? (sí=S, no=N) .....  S  N

21. Durante los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia ha comido o bebido su hijo/a lo siguiente?  
(nunca u ocasionalmente=1, una o dos veces por semana=2, tres o más veces por semana=3, no lo come por intolerancia o alergia=4, no sabe=5)

	Nunca Ocasion.	1-2 veces sem.	3 o más sem.	Alergia	NS
21.1. Carne (ternera, pollo, cordero, conejo, cerdo, ...)	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.2. Hamburguesas cocinadas en casa	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.3. Comida rápida: 21.3.1. Pizzas precocinadas, platos precocinados	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.3.2. Hamburguesas en burgers, perritos, etc.	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.3.3. Frituras: croquetas, palitos merluza, etc.	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.4. Pescado blanco	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.5. Pescado azul	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.6. Fruta fresca/zumo natural	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.7. Verdura fresca	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.8. Ensaladas	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.9. Verdura cocinada	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.10. Legumbres	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.11. Cereales, incluido pan	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.12. Pasta	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.13. Arroz	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.14. Mantequilla	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.15. Margarina	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.16. Frutos secos	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.17. Patatas cocinadas en casa (incluidas patatas fritas)	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.18. Patatas fritas de bolsa y snacks (gusanitos, fritos, etc.)	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.19. Leche	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.20. Yogur	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.21. Huevos	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.22. Bollería industrial	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.23. Golosinas	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
21.24. Bebidas gaseosas	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
22. ¿Qué utiliza habitualmente en la cocina para freír? (aceite de oliva=1, mantequilla/margarina=2, otro tipo de aceite=3)				<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3

23. En una semana normal de la vida de su hijo/a, ¿cuántas horas por semana hace su hijo/a un ejercicio lo suficientemente vigoroso como para que su respiración se acelere o jadee? .....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9
24. Durante una semana normal, ¿cuántas horas al día (24 horas) dedica su hijo/a a: ver televisión y/o jugar con videoconsolas y/o game-boy y/o ordenador, etc.? .....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9

25. ¿Le importaría a usted acudir a su Centro de Salud, previa cita telefónica (le llevaría una media hora), para que hiciéramos a su hijo a una exploración física rutinaria y, si usted quiere, pruebas de función pulmonar y, si usted quiere también, analítica de sangre en el caso de que se considere necesario para este estudio? Se pueden hacer todas o alguna de estas exploraciones, dependiendo de lo que usted autorice (Sí=S, No=N) .....  S  N

**IMPORTANTE** SI HA RESPONDIDO SÍ: PEDIR QUE POR FAVOR SE PESEN Y TALLEN LOS PADRES DEL NIÑO (A SER POSIBLE EN UNA FARMACIA) Y EL DÍA DE LA CITA LO TRAIGAN ANOTADO

## **9. BIBLIOGRAFIA.**

1-Castillo Laita JA, De Benito FJ, Escribano MA, Fernández BM, García dIR, Garde GJ et al. [Consensus on the treatment of asthma in pediatrics]. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 253-273.

2-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.

3-Wright AL, Taussig LM. Lessons from long-term cohort studies. Childhood asthma. *Eur Respir J Suppl* 1998; 27: 17s-22s.

4-Wilensky DS, Slater PE, Bar-Haim Y. Unusually high incidence of wheezing-associated respiratory illness in an Israeli town. *Trop Geogr Med* 1986; 38: 110-112.

5-García-Marcos L. Estudio TRAP, preguntas generales. *Allergol Immunopathol* 2004; 32 (Supl.1): 13-20.

6-Baker D, Henderson J. Differences between infants and adults in the social aetiology of wheeze. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 636-642.

7-Margolis PA, Greenberg RA, Keyes LL, LaVange LM, Chapman RS, Denny FW et al. Lower respiratory illness in infants and low socioeconomic status. *Am J Public Health* 1992; 82: 516-522.

8-Benicio MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in

the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 516-522.

9-Silverman M. Out of the mouths of babes and sucklings: lessons from early childhood asthma. *Thorax* 1993; 48: 1200-1204.

10-Silverman M, Wilson N. Asthma-time for a change of name? *Arch Dis Child* 1997; 77: 62-64.

11-Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al. Peak flow variability, methacoline responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946-952.

12-Yau KI, Fang LJ, Shieh KH. Factors predisposing infants to lower respiratory infection with wheezing in the first two years of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 165-170.

13-Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet* 2001; 357: 1821-1825.

14-García-Marcos L, Quiros AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Urena IC et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59: 1301-1307.

15-Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, the EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of

life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010; 65: 1004-9.

16-Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 289-300.

17-Martínez FD. Sudden infant death syndrome and small airway occlusion: facts and a hypothesis. *Pediatrics* 1991; 87: 190-198.

18-Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991; 133:1135-1151.

19-Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in Wheeling children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 785-790.

20-Marbury MC, Maldonado G, Waller L. The indoor air and children's health study: methods and incidence rates. *Epidemiology* 1996; 7: 166-174.

21-Rylander E, Eriksson M, Pershagen G, Nordvall L, Ehrnst A, Ziegler T. Wheezing bronchitis in children. Incidence, viral infections and other risk factors in a defined population. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 6-11.

22-Vieira RA, Diniz EM, Vaz FA. Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 341-350.

23-Hegele RG, Ahmad HY, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J et al. The association between respiratory viruses and symptoms in 2-week-old infants at high risk for asthma and allergy. *J Pediatr* 2001; 138: 831-837.

24-Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, bossios A, Astra E, Prezerakou A et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1285-1289.

25-Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust* 2002; 176: 188.

26-Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiten T, de Groot R, Fouchier RA et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.

27-García García ML, Calvo Rey C, Martin del Valle F, Lopez Huertas MR, Casas Flecha I, Diaz-Delgado R et al. Infecciones respiratorias debidas a metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 213-218.

28-Ray CG, Holberg CJ, Minnich LL, Shehab ZM, Wright AL, Taussig LM. Acute lower respiratory illnesses during the first three years of life.

Potential roles for various etiologic agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 10-14.

29-García-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand P, the EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 878-88.

30-Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.

31-Sheriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001, 30: 1473-1484.

32-Martínez F. Epidemiology of wheezing in infants and preschool children. En: Martínez FD, Godfrey S editors. Wheezing disorders in the preschool child. New York: Martín Dunitz, 2003; p. 1-19.

33-Martínez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112-1117.

34-Dezateux C, Stocks J. Lung development and early origins of childhood respiratory illness. *Br Med Bull* 1997; 53: 40-57.

35-Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1872-1878.



36-Barker DF, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991, 303: 671-675.

37-Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax* 1997, 52: 895-899.

38-Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Kloza EM, Wald NJ. Cigarette consumption and serum cotinine in relation to birthweight. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 678-681.

39-Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997; 52: 905-914.

40-Lum S, Hoo AF, Dezateux C, Goetz I, Wade A, DeRooy L et al. The association between birthweight, sex, and airway function in infants of nonsmoking mothers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2078-2084.

41-Hoo AF, Stocks J, Lum S, Wade AM, Castle RA, Costeloe KL et al. Development of lung function in early life: influence of birth weight in infants of nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170: 527-533.

42-Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright Al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-543.

43-McKay KO. Gender differences in airway wall structure in infant lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A111.

44-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.

45-Stoney RM, Woods RK, Hosking CS, Hill DJ, Abramson MJ, Thien FC. Maternal breast milk long-chain n-3 fatty acids are associated with increased risk of atopy in breastfed infants. *Clin Exp Allergy* 2004, 34: 194-200.

46-Kemp A, Kakakios A. Asthma prevention: breast is best? *J Paediatr Child Health* 2004, 40: 337-339.

47-Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114: 1282-1287.

48-Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 265-272.

49-Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4: 45-51.

50-Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A. Lung function at age of 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 996-1001.

51-García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Morales Suarez-Varela M, Batles Garrido J, García Hernández G, Martínez Gimeno A et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12 year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16 (6). 471-477.

52-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: 1403-1406.

53-Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003; 22. 767-771.

54-Lemanske RF, Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15: 38-43.

55-Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613-617.

56-Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 25-29.

57-Ruiz RG, Richards D, Kemeny DM, Price JF. Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 467-472.

58-Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to

mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 109-116.

59-Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martínez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 564-570.

60-Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pineiro A, Caceres DE et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax* 2001; 56: 607-612.

61-Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997; 350: 85-89.

62-Veale AJ, Peat JK, Tovey ER, Salome CM, Thompson JE, Woolcock AJ. Asthma and atopy in four rural Australian aboriginal communities. *Med J Aust* 1996; 165: 192-196.

63-Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 37-42.

64-Wills-Karp M. Murine models of asthma in understanding immune dysregulation in human asthma. *Immunopharmacology* 2000; 48: 263-268.

65-Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: S18-S21.

66-Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ* 1993; 306: 817-820.

67-Steffensen FH, Sorensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P et al. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology* 2000; 11: 185-188.

68-Hikino S, Nakayama H, Yamamoto J, Kinukawa N, Sakamoto ; Hara T. Food allergy and atopic dermatitis in low birthweight infants during early childhood. *Acta Paediatr* 2001; 90: 850-855.

69-Pekkanen J, Xu B, Jarvelin MR. Gestational age and occurrence of atopy at age 31-- prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 95-102.

70-Siltanen M, Kajosaari M, Pohjavuori M, Savilahti E. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 229-234.

71-Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1294-1300.

72-Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1178-1184.

73-Castillo Laita JA, De Benito FJ, Escribano MA, Fernández BM, García dIR, Garde GJ et al. Consensus statement on the mnagement of paediatric asthma. Update 2007. First Spanish Consensus for the Management of Asthma in Paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36: 31-52.

74-Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Jr., Sorkness C, Szeffler SJ et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education Network. *Control Clin Trials* 2004; 25: 286-310.

75-Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A et al. Definition, assesment and treatment of Wheeling disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110.

76-Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G et al. Severity of respiratory syncitial virus bronhiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005; 115: e7-14.

77-Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncitial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr* 2003; 143: S133-S141.

78-Hyvarinen M, Piipo-Savolainen E, Korhonen K, Korpi M. Teenage asthma alter severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1378-1383.

79-Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Mathews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 573-578.

80-Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first year of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7: 3.

81-Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Wolkel K, Madlock C et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-year-old children. *Eur Respir J* 2003; 21: 834-841.

82-Metsola J, Ziegler T, Ruuskanen O, Vanto T, Koivikko A, Halonen P. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991; 66: 124-129.

83-Rylander E, Eriksson M, Freyschuss U. Risk factors for occasional and recurrent wheezing after RSV infection in infancy. *Acta Paediatr Scand* 1998; 77: 711-715.

84-Simoes EA, King SJ, Lehr MV, Groothuis JR. Preterm twins and triplets. A high-risk group for severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Dis Child* 1993; 147:303-306.

85-Bont L, van Aalderen WM, Versteegh J, Brus F, Draaisma JT, Pekelharing-Berghuis M et al. Airflow limitation during respiratory

syncytial virus lower respiratory tract infection predicts recurrent wheezing. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 277-282.

86-Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 571-577.

87-Stein RT, Sherill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.

88-The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.

89-Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.

90-Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW and the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(1); 10-16.

91-Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DP and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24: 406-12.



92-Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ* 1993; 306: 817-20.

93-Guerra S, Lohman C, Halonen M, Martínez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent Wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 70-76.

94-Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 175- 180.

95-Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 257-263.

96-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.

97-Diane Lambert. Zero-Inflated Poisson Regression, with an Application to Defects in Manufacturing. *Technometrics* 1992; 34 (1): 1-14.

98-Visser CA, García-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45 (2): 149-56.

99-Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004; 34 (6): 839-44.

100-Hoo Ah-Fong, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex specific prediction equations for VmaxFRC in infancy. A multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (8): 1084-92.

101-Stein RT, Holberg CJ, Sherill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, Martinez FD. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life. The Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149 (11): 1030-7.

102-Magnusson LL, Olesen AB, Wennborg H, Olsen J. Wheezing, asthma, hayfever and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clin Exp Allergy* 2005; 35 (12): 1550-6.

103-Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of allergic diseases in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Study Group. *J Asthma* 2008; 45 (9): 833-8.

104-Bisgaard H, Loland L, Holst KK, Phipps CB. Prenatal determinants of neonatal lung function in high risk newborns. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (3): 651-7.

105-Pirastu R, Bellu C, Greco P, Pelosi U, Pistelli R, Accetta G et al. Indoor exposure to environmental tobacco smoke and dampness: Respiratory symptoms in Sardinian children-DRIAS study. *Environmental Research* 2009; 109 (1): 59-65.

106-Civelek E, Cakir B, Orhan F, Yuksel H, Boz AB, Uner A et al. Risk factors for current wheezing and its phenotypes among elementary school children. *Pediatric Pulmonology* 2011; 46 (2): 166-74.

107-Wang C, Salam MT, Islam T, Wenten M, Gauderman J, Gilliland FD. Effects of in utero and childhood tobacco smoke exposure and  $\beta$ 2-adrenergic receptor genotype on childhood asthma and wheezing. *Pediatrics* 2008; 122 (1): e107-14.

108-Li YF, Gauderman J, Conti DV, Lin PC, Avol E, Gilliland FD. Glutathione S-Transferase P1, maternal smoking and asthma in children: a haplotype-based analysis. *Environmental Health Perspectives* 2008; 116 (3): 409-15.

109-Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the children's health study. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112 (6): 760-5.

110-Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis

and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005; 35 (6): 733-40.

111-Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Aberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006; 61 (4): 447-53.

112-Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life. *Respirology* 2008; 13 (4): 537-545.

113-Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (3): 500-506.

114-Custovic A, Rothers J, Stern D, Simpson A, Woodcock A, Wright AL et al. Effect of day care attendance on sensitization and atopic wheezing differs by toll-like receptor 2 genotype in 2 population-based birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (2): 390-7.

115-Cifuentes L, Caussade S, Villagrán C, Darrigrande P, Bedregal P, Valdivia G, Sánchez I. Risk factors for recurrent wheezing following acute bronchiolitis: a 12-month follow-up. *Pediatric Pulmonology* 2003; 36 (4): 316-21.

116-Jedrychowski W, Perera FP, Maugeri U, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E et al. Early wheezing phenotypes and severity of respiratory illness in very early childhood. Study on intrauterine exposure to fine particle matter. *Environ Int* 2009; 35 (6): 877-84.

117-Neto HJC, Rosário NA, Grupo EISL Curitiba. Risk factors for Wheezing in the first year of life. *J Pediatr* 2008; 84 (6): 495-502.

118-Karvonen AM, Hyvärinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korpi M, Remes S et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early-life: a birth-cohort study. *Pediatrics* 2009; 124 (2): e329-38.

119-Visser C A. N., García-Marcos L, Eggink J and Brand P L.P. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Paediatr Pulmonol* 2010; 45: 149-56.

120-Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M and Wickman. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 839-44.

121-Hoo A-F, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS and Stocks J. Sex-specific prediction equations for  $V_{max\ frc}$  in infancy. A multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1084-92.

122-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 (11): 1030-37.

123-Magnusson LL, Olesen AB, Wennborg H and Olsen J. Wheezing, asthma, hayfever, and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1550-56.

124-Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of allergic diseases in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Asthma* 2008; 45 (9): 833-8.

125-Alm B, Erdes L, Mollborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early Wheezing. *Pediatrics* 2008; 121: 697-702.

126-Bisgaard H, Iolund L, Holst KK and Pipper CB. Prenatal determinants of neonatal lung function in high-risk newborns. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (3): 651-657e4.

127-Pirastu R, Bellu C, Greco P, Pelosi U, Pistelli R, Accetta G et al. Indoor exposure to environmental tobacco smoke and dampness: respiratory symptoms in Sardinian children- DRIAS study. *Environ Res* 2009; 109: 59-65.

128-Civelek E, Cakir B, Orhan F, Yuksel H, Boz AB, Uner A et al. Risk factors for current wheezing and its phenotypes among elementary school children. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 166-74.

129-Wang C, Salam MT, Islam T, Wenten M, Gauderman WJ and Gilliland FD. Effects of in utero and childhood tobacco smoke exposure and  $\beta$ 2-adrenergic receptor genotype on childhood asthma and wheezing. *Pediatrics* 2008; 122: e107-14.

130-YF Li, Gauderman WJ, Conti DV, PC Lin, Avol E and Gilliland FD. Glutathione S-Transferase P1, maternal smoking and asthma in children: a haplotype-based analysis. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 409-15.

131-Salam MT, Li YF, Langholz B and Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect* 2004; 112 (6): 760-5.

132-Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo A, Vellinga A et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 733-40.

133-Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J and Aberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006; 61: 447-453.

134-Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD and Senthilselvan A. Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life. *Respirology* 2008; 13: 537-45.

135-Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A and Custovic A. Day-care attendance, position in sibship and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (3): 500-506.e5.

136-Custovic A, Rothers J, Stern D, Simpson A, Woodcock A, Wright AL et al. Effect of day care attendance on sensitization and atopic wheezing differs by Toll-like receptor 2 genotype in 2 population-based birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (2): 390-7.e9.

137-Cifuentes L, Caussade S, Villagrán C, Darrigrande P, Bedregal P, Valdivia G et al. Risk factors for recurrent Wheezing following acute bronchiolitis: a 12-month follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 316-21.

138-Arshad SH. Does exposure to indoor allergens contribute to the development of asthma and allergy?. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 49-55.

139-Jaakkola JJK, Hwang BF and Jaakkola N. Home dampness and molds, parental atopy, and asthma in childhood: a six-year population-based cohort study. *Environ Health Perspect* 2005; 113 (3): 357-61.

140-Jedrychowski W, Perera FP, Maugeri U, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E et al. Early wheezing phenotypes and severity of respiratory illness in very early childhood. Study on intrauterine exposure to fine particle matter. *Environ Int* 2009; 35 (6): 877-84.

141-Rosenbaum PF, Crawford JA, Anagnost SE, Wang CJ, Hunt A, Anbar RD et al. Indoor airborne fungi and wheeze in the first year of life among a cohort of infants at risk of asthma. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010; 20 (6): 503-15.

142-Chong Neto HJ, Rosário NA, Grupo EISL Curitiba. Risk factors for Wheezing in the first year of life. *L Pediatr* 2008; 84 (6): 495-502.

143-Karvonen AM, Hyvärinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korppi M, Remes S et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth cohort-study. *Pediatrics* 2009; 124: e329-38.



144-Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 195-202.

145-Wickman M, Melén E, Berblind N, Nordvall SL, Almqvist C, Kull I et al. Strategies for preventing wheezing and asthma in small children. *Allergy* 2003; 58: 742-747.

146-Nafstad P, Oie L, Mehl R, Gaarder PI, Lodrup-carlsen KC, Botten G et al. Residential dampness problems and symptoms and signs of bronchial obstruction in young norwegian children. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 410-4.

147-Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T and Hartert T. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1123-9.

148-Panozzo CA, Fowlkes AL, Anderson LJ. Variation in timing of respiratory syncytial virus outbreaks: lessons from nacional surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: S41-5.

149-Gillespie J, Wickens K, Siebers R, Howden-Chapman P, Town I, Epton M et al. Endotoxin exposure, wheezing, and rash in infancy in a New Zealand birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (6): 1265-70.

150-Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R and Figueroa L. Wheezing Turing the first year of life in infants from low-

income population: a descriptive study. *Allergol et Immunopathol* 2005; 33 (5): 257-63.

151-Emenius G, Svartengren M, Korsgaard J, Nordvall L, Pershagen G and Wickman M. Indoor exposures and recurrent wheezing in infants: a study in the BAMSE cohort. *Acta Paediatr* 2004; 93: 899-905.

152-Cho SH, Reponen T, LeMasters G, Levin L, Huang J, Meklin T et al. Mold damage in homes and wheezing in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (4): 539-45.

15-Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Gold DR, Litonjua AA, Oken E et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohorte of children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 (5): 1161-6.e3.

154-Ryan PH, LeMasters G, Biagini J, Bernstein D, Grinshpun SA, Shukla R, et al. Is it traffic type, volume, or distance? Wheezing in infants living near truck and bus traffic. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 279-84.

155-Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 2003; 88: 224-8.

156-Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, et al. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *J Pediatr* 2007; 151: 347-51.

157-Sigurs N. A cohort of children hospitalised with acute RSV bronchitis: impact on later respiratory disease. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 177-83.

158-Celedón JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1239-43.

159-Illi S, von Mutius E, Lau E, Bergmann R, Niggermann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 390-5.

160-Bager P, Westergaard T, Rostgaard K, Hjalgrim H and Melbye M. Age at childhood infections and risk of atopy. *Thorax* 2002; 57: 379-82.

161-Nystad W, Nafstad P and Jaakkola JJ. The effect of respiratory tract infections on reported asthma symptoms. *Scand J Public Health* 2002; 30: 70-5.

162-Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev* 1998; 19: 55-61.

163-Gurwitz D, Mindorff C and Levison H. Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1981; 98: 551-5.

164-Trefny P, Stricker T, Baerlocher C and Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 302-6.

165-Dockery DW, Skerret PJ, Walters D, Gilliland F. Effects of air pollution on children's health and development. Review of evidence. WHO Regional Office for Europe; 2005. Development of lung function; p. 108-34.

166-Holgate S. WHO monograph: Effects of air pollution on children's health and development. Review of evidence. WHO Regional Office for Europe; 2005. Mechanisms by which air pollution injures the child's respiratory system; p. 29-43.

167-Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF and 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.

168-Lewis DB, Gern JE, Hill HR, Friedlander SL, La Pine TR, Lemanske RF et al. Newborn immunology: relevance to the clinician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006; 36: 189-204.

169-Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Shult PA, Kirk CJ et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 571-7.

170-Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L and Groothuis JR. The effect of respiratory syncytial virus on

subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (2): 256-62.

171-Holt PG, Rowe J, Kusel M, Parsons F, Hollams EM, Bosco A, et al. Toward improved prediction of risk for atopy and asthma among preschoolers: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (3): 653- 9.e6.

172-Perez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A and 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.

173-Romero JR, Stewart DL, Buysman EK, Fernandes AW, Jafri HS and Mahadevia PJ. Serious early childhood wheezing after respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness in preterm infants. *Clin Ther* 2010; 32 (14): 2422-32.

174-Eriksson M, Bennet R, Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 193-7.

175-Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, Vainionpää R and Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 995-9.

176-Lemanske RF. Viruses and asthma: inception, exacerbation and possible prevention. *J Pediatr* 2003; 142 (suppl 2): S3-S7; discussion S7-S8.

177-Puig C, Fríguls B, Gómez M, García-Algar O, Sunyer J and Vall O. Relationship between lower respiratory tract infections in the first year of life and the development of asthma and wheezing in children. *Arch bronconeumol* 2010; 46 (10): 514-21.

178-Martínez FD. Heterogenicity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 157-61.

179-Civelek E, Sahiner ÜM Yüksel H, Boz AB, Üner A, Fakir B et al. Prevalence, burden and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10-11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21 (4): 270-7.

180-Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, et al. Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22 (2): 116-25.

181-Kurosaka F, Terada T, Tanaka A, Nakatani Y, Yamada K, Nishikawa J, et al. Risk factors for wheezing, eczema and rhinoconjunctivitis in the previous 12 months among six-year-old children in Himeji City, Japan: food allergy, older siblings, day-care attendance and parental allergy history. *Allergol Int* 2011; 60: 317-30.

182-Almqvist C, Li Q, Britton WJ, Kemp AS, Xuan W, Tovey ER, et al. Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the “allergic march”. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1296-1302.

183-Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hiperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 790-5.

184-Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B, Kjellman NI, Nilsson I, Björkstén B. Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 757-63.

185-Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-5.

186-Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicenter Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 265-72.

187-Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-70.

188-Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-31.

189-Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 65-74.

190-Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 28-36.

191-Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-7.

192-Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus report. *Allergy* 2006; 61: 969-87.

193-Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U: Multicenter Allergy Study Group. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 709-14.

194-Van Putte-Katier N, Uiterwaal CSPM, De Jong BM, Kimpen J, Verheij T and Van Der Ent CK: Whistler Study Group. The influence of maternal respiratory infections during pregnancy on infant lung function. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 945-51.

195-Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95: 115-28.



196-Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, Kjaer BB, Bisgaard H, Andersen M, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (1): 72-7.

197-Dom S, Droste JHJ, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1378-87.

198-McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 827-32.

199-Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 16-21.

200-Xu B, Pekkanen J, Jarvelin M-R, Olsen P, Hartikainen A-L. Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 723-7.

201-Jedrychowski W, Galas A, Whyatt R, Perera F. The prenatal use of antibiotics and the development of allergic disease in one year old infants. A preliminary study. *Int J Occup Med Environ Health* 2006; 19 (1): 70-6.

202-Goksör E, Thengilsdottir H, Alm B, Norvenius G, Wennergren G. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. *Acta Paediatr* 2011; 100 (12): 1567-71.

203-Xu B, Jarvelin MR, Pekkanen J. Prenatal factors and occurrence of rhinitis and eczema among offspring. *Allergy* 1999; 54; 829-36.

204-Keklikian E, Sanchez-Solís M, Bonina AJ, Meneguzzi A, Pastor-Vivero MD, Mondejar-López P et al. Do risk factors for persistent asthma modify Lung function in infants and young children with recurrent wheeze?. *Paediatr Pulmonol* 2010; 45: 914-8.

205-Castro-Rodríguez JA. Assessing the risk of asthma in infants and pre-school children. *Arch Bronconeumol* 2006; 42 (9): 453-6.

206-Lowe LA, Simpson A, Woodcock, Morris J, Murray CS and Custovic A. wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 231-7.

207-Kurukulaaratchy RJ, Matthews S and Arshad H. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype?. *Pediatrics* 2004; 113: 345-50.

208-Chen Q, Just AC, Miller RL, Perzanowski MS, Goldstein IF, Perera FP et al. Using latent class growth analysis to identify childhood wheeze phenotypes in an urban birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108 (5): 311-15e1.

209-Just J, Belfar S, Wanin S, Pribil C, Grimfeld A and Duru G. Impact of innate and environmental factors on wheezing persistence during childhood. *J Asthma* 2010; 47 (4): 412-6.

210-Talay F, Kurt B, Tug T, Yilmaz F and Goksugur N. Prevalence and risk factors of asthma and allergic diseases among schoolchildren in Bolu, Turkey. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 459-62.

211-Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A et al. comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (6): 1505-12.e13.

212-Kusel MM, Kebabze T, Johnston SL, Holt PG and Sly PD. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J* 2012; 39 (4): 876-82.

213-Frey U, Kuehni C, Roiha H, Cernelc M, Reinmann B, Wildhaber JH et al. Maternal atopic disease modifies effects of prenatal risk factors on exhaled nitric oxide in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 260-5.

214-Yuksel H, Sakar A, Dinc G, Yilmaz O, Gozmen S, Yorgancioglu A et al. The frequency of wheezing phenotypes and risk factors for persistence in aegean region of Turkey. *J Asthma* 2007; 44 (2): 89-93.

215-Patellarou E, Chochlidaki M, Vivilaki V and Brokalaki H. Is there a link between wheezing in early childhood and adverse birth outcomes? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 2152-61.

216-Boyle AM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e896.

217-Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344 (25): 1917-28.

218-Leader S, Kohlhase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (7): 629-32.

219-Escobar GJ, Ragins A, Xu Li S, Prager L, Masaquel AS and Kipnis P. Recurrent wheezing in the third year of life among children born at 32 weeks' gestation or later. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164 (10): 913- 22.

220-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 (4): 823-30.

221-Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N and Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8: 349-56.

222-Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ* 1993; 306: 817-20.

223-Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, Piffer S, Lombardi E, Bonci E et al. Risk factors in the pre-, perinatal and early life (first year) for wheezing in young children. *Epidemiol Prev* 2005; 29 (2 suppl): 47-51.

224-Alper Z, Sapan N, Ercan I, Canitez Y and Bilgel N. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006; 20 (1): 53-63.

225-Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Waris M, Vainionpää R and Korppi M. Wheezing due to rhinovirus infection in infancy: bronchial hyperresponsiveness at school age. *Pediatr Int* 2008; 50: 506-10.

226-Linneberg A, Simonsen JB, Petersen J, Stensballe LG and Benn CS. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (1): 184-9.

227-Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastieri F, Biggeri A, Ciccone G et al. Risk factors for early, persistent and late-onset wheezing in young children. The SIDRIA collaborative group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617-22.

228-Morais-Almeida M, Gaspar A, Pires G, Prates S and Rosado-Pinto J. Risk factors for asthma symptoms at school age: an 8-year prospective study. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28 (2): 183-9.

229-Whiters NJ, Low L, Holgate ST and Clough JB. The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 352-7.

230-Oh J-W. Respiratory viral infections and early asthma in childhood. *Allergol Int* 2006; 55 (4): 369-72.

231-Robison RG, Kumar R, Arguelles LM, Hong X, Wang G, Apollon S et al. Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 666-73.

232-Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Sarinho E, Mallol J and Solé D. Prevalence of Wheezing and associated risk factors among infants in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2011; 27 (8): 1551-9.

233-Gilliland FD, Li YF and Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Critic Care Med* 2001; 163: 429-36.

234-Ramsey CD, Gold DR, Litonjua AA, Sredl DL, Ryan L and Celedón JC. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (1): 150-6.

235-Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP et al. Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 275-83.

236-Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL and Martínez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; 372 (9643): 1058-64.

237-Kurukulaaratchy RJ, Waterhouse L, Matthews SM and Arshad SH. Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life?. *Acta Paediatr* 2005; 94 (5): 553-8.

238-Celtik C, Okten S, Okutan O, Aydogdu H, Bostancioglu M, Ekuklu G et al. Investigation of indoor molds and allergic diseases in public primary schools in Edirne city of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29: 42-9.

239-Iossifova YY, Reponen R, Ryan PH, Levin L, Bernstein DI, Lockey JE et al. Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102 (2): 131-7.