

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y
PEDIATRÍA**

FACULTAD DE MEDICINA



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**EPIDEMIOLOGÍA DE LAS SIBILANCIAS EN EL
PRIMER AÑO DE VIDA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO**

Francisco Javier Pellegrini Belinchón

2011

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y
PEDIATRÍA**

FACULTAD DE MEDICINA



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**EPIDEMIOLOGÍA DE LAS SIBILANCIAS EN EL
PRIMER AÑO DE VIDA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO**

Francisco Javier Pellegrini Belinchón

Directores

Profesor Dr. Félix Lorente Toledano
Profesora Dra. Purificación Galindo Villardón

2011

El Profesor Dr. D. FELIX LORENTE TOLEDANO y la Profesora Dra. Doña. PURIFICACIÓN GALINDO VILLARDÓN,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “*Epidemiología de las sibilancias en el primer año de vida. Estudio multicéntrico*”, que presenta el licenciado en Medicina y Cirugía D. Francisco Javier Pellegrini Belinchón, ha sido realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría de la Universidad de Salamanca, y reúne, a nuestro juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y pueda optar al título de “Doctor de la Universidad de Salamanca”.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Salamanca, a 9 de Diciembre de 2011.

Fdo: Prof. Dr. Félix Lorente

Fdo: Profesora. Dra. Purificación Galindo

A mis padres que desgraciadamente ya no están con nosotros, a los que les debo todo y que hubieran sido felices con esta tesis doctoral.

A Margarita, mi mujer. Probablemente de sibilancias en el primer año de vida del niño sabe poco, pero de todo lo demás sabe muchísimo. Sin su amor, dedicación, apoyo constante y renuncias nunca hubiera podido realizar este proyecto.

A Rafa, mi hijo.

El tiempo que empleé en la realización de la tesis, también era suyo.

A mi hermano Rafa, mi referente.

Todos forman parte de esta tesis doctoral.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Félix Lorente Toledano, director de esta tesis, por su dedicación, magisterio, generosidad y apoyo sin reservas. Siempre le estaré agradecido por enseñarme aquello que no está en los libros. Me ha enseñado entre otras muchas cosas a encarar las adversidades sin desfallecer en el intento.

A la profesora Purificación Galindo Villardón, codirectora de la tesis, por su generosidad y el trabajo y compromiso personal que ha dedicado al proyecto, incluso en periodos profesionales complicados.

A Elena Vicente por las horas de trabajo invertidas en la realización del estudio.

A los pediatras de Atención Primaria de Salamanca, gracias a cuya amistad, aprecio y apoyo incondicional a lo largo de los dos años de recogida de datos, ha sido posible la realización de este trabajo. A Fernando Malmierca, que aunque no ha intervenido en la redacción del proyecto, siempre me ha apoyado en las diversas facetas profesionales.

A nuestros pequeños pacientes y a sus padres, por el tiempo empleado y la paciencia para contestar una encuesta de 77 preguntas con 118 ítems que les solicitaba el pediatra de sus hijos. Sin ellos tampoco hubiéramos podido sacar adelante este proyecto.

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ALT: Antileucotrienos.

CI: Corticoides inhalados.

DE: Desviación típica o desviación estandar.

COX-2: Ciclooxygenasa-2.

EISL: Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes.

FEV₁: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

IC: Intervalo de confianza.

Ig E: Inmunoglobulina E.

IFN- γ : Interferón gamma.

IL: Interleucina.

IPA: Índice predictivo de asma.

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood.

LME: Lactancia materna exclusiva.

OR: Odds ratio.

PGE₂: Prostaglandina E₂.

RGE: Reflujo gastroesofágico.

SG: Sibilancias graves.

SO: Sibilancias ocasionales (uno o dos episodios).

SR: Sibilancias recurrentes.(tres o más episodios).

Th1: Linfocitos T helper 1.

Th2: Linfocitos T helper 2.

VSR: Virus Sincitial Respiratorio.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	1
1.1 Sibilancias	2
1.1.1. Sibilancias recurrentes	2
1.2. Asma	3
1.2.1. Sibilancias y asma en el lactante	4
1.2.2. Etiología del asma	4
1.2.2.1. Genética del asma	5
1.2.2.2. Asma y epigenética	6
1.2.3. Fisiopatología del asma	7
1.2.3.1. Inflamación	7
1.2.3.2. Hiperrespuesta bronquial	9
1.2.3.3. Obstrucción	9
1.2.3.4. Remodelado de la vía aérea	9
1.2.3.5. Asma atópica y no atópica	10
1.2.4. Asma, sibilancias recurrentes y fenotipos	12
1.2.4.1. Sibilancias transitorias	13
1.2.4.2. Sibilancias persistentes no atópicas	13
1.2.4.3. Sibilancias atópicas	14
1.2.5. Predicción del fenotipo epidemiológico en los primeros meses ..	14
1.2.6. Otros fenotipos	15
1.2.6.1. Sibilancias episódicas	15
1.2.6.2. Sibilancias asociadas a múltiples estímulos	16
2. Antecedentes y estado actual del tema	17
2.1. Estudios de prevalencia de asma en niños mayores: Estudio ISAAC ...	18
2.1.1. Prevalencia de asma en España en niños mayores	19
2.2. Factores que influyen en la presencia de sibilancias en lactantes	20
2.2.1. Infecciones víricas	20

2.2.2. Infecciones bacterianas	22
2.2.3 Alergia	23
2.2.4. Otros factores	23
2.3. Estudios de prevalencia de asma en lactantes y niños pequeños	25
2.3.1 Estudio Internacional de sibilancias en Lactantes (EISL)	26
2.4. Importancia del estudio	28
3. Hipótesis de trabajo	31
4. Objetivos	33
5. Material y métodos	35
5.1. Diseño	36
5.2. Sujetos de estudio	36
5.3. Definiciones	37
5.4. Variables	38
5.5. Análisis de los datos	39
5.5.1. Análisis descriptivo univariante	39
5.5.2. Análisis bivariante	39
5.5.3. Análisis descriptivo multivariante	40
5.6. Aprobación ética	40
5.7. Financiación	40
6. Resultados	42
6.1. Datos descriptivos de la muestra	43
6.1.1. Antecedentes personales	43
6.1.2. Antecedentes familiares	45
6.1.3. Antecedentes perinatales	50
6.1.4. Factores ambientales	50
6.2. Datos descriptivos de los niños que han presentado sibilancias	52
6.3. Estudios bivariantes	55
6.3.1. Niños que han presentado sibilancias	55
6.3.2. Niños con sibilancias recurrentes	59
6.3.3. Niños con sibilancias graves	65

6.3.4. Resumen de resultados de asociaciones bivariantes	70
6.4. Resultados de estudios multivariantes	72
7. Discusión	82
8. Conclusiones	125
9. Bibliografía	128
10. Anexos	145

1. iNTRODVCCiÓN



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Sibilancias.

La variedad de respuestas ante agresiones externas que es capaz de establecer el pulmón es relativamente reducida desde el punto de vista clínico. Generalmente responde con la inflamación y la contracción de la pared bronquial y ambas respuestas, que se pueden poner en marcha con una gran variedad de estímulos, pueden producir sibilancias[1]

La sibilancia, que podría definirse como un ruido musical agudo, audible con o sin fonendoscopio, que recuerda al sonido de un pito, es pues, un signo inespecífico ocasionado por una restricción al flujo aéreo que se produce a través de vías aéreas estrechas y que probablemente se genere por la presencia de un flujo turbulento que causa oscilación de la pared bronquial.

Las sibilancias, son por lo tanto, uno de los signos o síntomas más comunes de la enfermedad respiratoria en el niño y dado que durante la infancia y sobre todo en el periodo de lactante la luz bronquial es estrecha no es de extrañar que las sibilancias sean un signo inespecífico y muy frecuente en esta edad.

1.1.1. Sibilancias recurrentes.

La recurrencia es una de las características más habitual de las sibilancias. Aunque la mayoría de los episodios de sibilancias en lactantes, sobre todo de los más pequeños se deben a infecciones virales, hasta el 80% por el virus sincitial respiratorio [2], al menos el 50% de los lactantes que ha presentado un episodio de sibilancias, recurre en los próximos meses y un 30% de ellos siguen teniendo episodios a los 6 años de edad[3].

Las sibilancias son uno de los motivos frecuentes de consulta al pediatra y causa de ingreso durante los primeros años de vida. Cuando las sibilancias son recurrentes, se afecta de forma significativa la calidad de vida del niño y de su familia [4] y se produce

un importante aumento de la utilización de los servicios de salud, lo que implica un importante impacto económico [5, 6].

Las sibilancias recurrentes (SR) en el lactante constituyen un reto diagnóstico y terapéutico no siempre fácil de manejar por el pediatra. Lo inespecífico del signo, la variabilidad de la respuesta a los tratamientos actuales, la relación de las sibilancias con las infecciones víricas a esta edad y el hecho de que habitualmente se trate de patologías benignas con excelente pronóstico, no puede hacer olvidar al profesional que ocasionalmente pueden ocultar una enfermedad importante que precise un diagnóstico temprano.

1.2. Asma.

El asma, en especial 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. Por ello es muy difícil enunciar una definición exacta de esta enfermedad.

El asma se puede definir como “una enfermedad que se caracteriza clínicamente por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica; fisiológicamente por procesos de obstrucción -generalmente reversible- de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial; histológicamente por inflamación crónica de la vía aérea, en la que juegan un papel destacado determinadas células y mediadores; e inmunológicamente, en muchos casos, por la producción de anticuerpos IgE frente a algunos alérgenos ambientales”. Ninguno de estos hechos es específico ni obligatorio del asma.[7].

Ahora bien, esta definición que es válida para el niño mayor, plantea problemas en el lactante, por lo que desde un punto de vista práctico, la definición más operativa en el niño pequeño 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”[8]. Esta definición de 1998 mantiene la actualidad en el consenso PRACTALL de 2008[9] ya que incluye la expresión de la enfermedad (sibilancias y

tos), la recurrencia de los episodios (tres o más) y la ausencia de otras patologías (que se presenten sibilancias y tos no implica necesariamente que sea asma).

1.2.1. Sibilancias y asma en el lactante.

Las sibilancias recurrentes en los primeros meses de vida son un conjunto muy variado de alteraciones, probablemente con distintos mecanismos fisiopatológicos, pero con una expresión clínica común en forma de obstrucción recurrente de la vía aérea.

Aunque la mayoría de los lactantes con SR tienen un problema transitorio que se soluciona espontáneamente durante los primeros años de vida, una parte importante de ellos desarrollará asma que se podrá prolongar durante toda la vida.

Realmente, lo que interesa al pediatra y a los padres de los niños que presentan SR en los primeros meses-años de vida es saber cual es su pronóstico, si serán verdaderos asmáticos en la edad adulta o será un proceso autolimitado en el tiempo.

1.2.2. Etiología del asma.

Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento sobre la etiología del asma, todavía queda un largo camino por recorrer. La influencia familiar es un hecho reconocido desde hace años y sabemos que es más frecuente el desarrollo del asma en un niño si sus padres son asmáticos, así como la mayor concordancia en gemelos idénticos [10].

La epidemiología del asma indica que el patrón hereditario no sigue el modelo mendeliano clásico, se trata de una enfermedad poligénica que no depende de un único gen sino de varios, a diferencia de otras enfermedades en las que se ha observado que la alteración en un único gen es capaz de producirlas.

Los estudios en gemelos han puesto de manifiesto que la “capacidad de heredar el asma” es aproximadamente del 60%, [10, 11] lo que indica que el 40% restante dependerá de otros factores.

Se trata por lo tanto de una enfermedad de origen multifactorial, en la que la susceptibilidad de la persona para presentar asma no solamente está determinada por la presencia de ciertos genes en una combinación propia, sino que además se precisa de la participación de factores ambientales, siendo importante el momento de la vida en que estos interactúen.[12].

1.2.2.1. **Genética del asma.**

Para poder realizar estudios genéticos es preciso tener bien definido el grupo de personas que presentan la enfermedad. Esto, en el caso del asma es muy complicado, ya que la selección de candidatos a estudiar se basa en criterios clínicos, de hiperreactividad bronquial, inflamación pulmonar, de respuesta al tratamiento o criterios espirométricos, lo que da una variabilidad importante y aumenta la complejidad.

Por lo tanto, en casos como el asma infantil y más las sibilancias recurrentes en los primeros meses de vida que no tienen una base bioquímica y fisiológica perfectamente definida, los estudios genéticos son mucho más complicados.

En el momento actual sabemos que algunos genes tienen variantes asociadas estadísticamente con el asma y podrían participar en su patogenia y que existen determinadas regiones cromosómicas en las que se sospecha que pueden encontrarse genes asociados con la capacidad para desarrollar asma.

Existen varios sistemas para identificar los posibles genes causantes del asma. Seleccionando “**regiones candidatas**” que son aquellas que codifican proteínas relacionadas con la enfermedad o bien mediante la “**búsqueda amplia del genoma**” es decir buscando pequeñas variaciones en la secuencia genética contenidas en regiones codificantes [11, 13, 14].

Un ejemplo del primer caso sería el estudio del gen de la LTC4S, ya que se sabe que es una enzima clave en la síntesis de leucotrienos y conocemos su función en el componente inflamatorio del asma.

También se estudian los polimorfismos [13-16] de un determinado gen, es decir, sus variaciones en la secuencia de DNA, cuando se producen en más del 1% de la población. Si el polimorfismo se encuentra en la zona codificadora del gen, se podrá alterar la función fisiopatológica de este al alterarse la proteína codificada, en caso de que se sitúe en la región reguladora del gen, no se afectará a la codificación pero puede verse afectada la expresión de dicho gen, por último si el polimorfismo se produce en una parte no codificadora ni reguladora, se desconoce su posible impacto.

1.2.2.2. Asma y epigenética.

La epigenética hace referencia, en un sentido amplio, al estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación y desarrollo de un organismo.

Consisten en modificaciones químicas que incluyen la metilación del DNA, la acetilación, metilación o fosforilación de las histonas y otros procesos. Estos cambios hacen que un determinado gen pueda expresarse o no.[17]

Por lo tanto podemos decir que la epigenética produce modificaciones en la expresión de genes, sin cambios en la secuencia del DNA, y estas modificaciones son heredables. Una de las fuentes de mayores modificaciones de los genes la constituye los factores ambientales, que pueden afectar a uno o varios genes con múltiples funciones. Por medio de la regulación epigenética se puede observar como es la adaptación al medio ambiente, dada la plasticidad del genoma, el cual tiene como resultado la formación de distintos fenotipos, dependientes del medio ambiente al que sea expuesto el organismo.

Las modificaciones que se dan presentan un alto grado de estabilidad y aunque son potencialmente reversibles, al ser heredables permite que se puedan mantener en un linaje celular por varias generaciones.

La epigenética podría explicar no sólo las discordancias observadas entre gemelos monocigotos sino también fenómenos como expresión distinta de la herencia de un rasgo por vía paterna o materna, el por que unas personas desarrollan la

enfermedad en un momento de la vida y otras en otro, la influencia de la dieta, el humo del tabaco, oxidantes, infecciones, alergenicos, enfermedades maternas, etc. [18].

En el momento actual se piensa que en la relación genética-epigenética, expresada en términos de exposición ambiental, es muy importante el momento del desarrollo del sistema inmunitario en el que se produce la interacción, así la vida uterina es posiblemente el momento más crítico en la programación del desarrollo, cuando las exposiciones ambientales pueden tener el mayor potencial de influir en la evolución de la función y la estructura fetal.

En los últimos años ha habido progresos importantes en la comprensión de los mecanismos epigenéticos a través de los que se puede alterar la expresión de genes fetales y contribuir al aumento de la prevalencia de determinadas enfermedades como el asma en la infancia. La exposición microbiana, cambios dietéticos, humo de tabaco y contaminantes, pueden inducir cambios epigenéticos en la expresión de genes y alterar el riesgo de padecer asma en los primeros años de la vida [19].

Así, las complejas interacciones pre y postnatales entre la predisposición genética y los factores ambientales pueden generar distintas respuestas de desarrollo broncopulmonar e inmunológico que condicionen la aparición de diferentes fenotipos de sibilancias, en niños que en el futuro serán asmáticos o no, y que veremos más adelante.

1.2.3. Fisiopatología del asma.

Los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la resistencia al flujo aéreo, y por lo tanto la producción de sibilancias, son la inflamación, la obstrucción, la hiperrespuesta bronquial y en caso de cronificarse el remodelado de la vía aérea.

1.2.3.1. Inflamación.

La inflamación es la respuesta de un tejido vascularizado ante una agresión. En su forma aguda es un fenómeno beneficioso pero cuando no se resuelve y cronifica puede causar problemas.

En la inflamación asmática participan especialmente linfocitos, mastocitos y unas células que no suelen encontrarse en otros tipos de inflamación: los eosinófilos. Pero en algunos casos, sobre todo en niños pequeños, los neutrófilos parecen desempeñar un papel importante [20].

En la inflamación están implicados mecanismos inmunológicos, mediados o no por IgE, y no inmunológicos. Al menos en niños mayores, con frecuencia el asma es alérgica, y está mediada por mecanismos inmunológicos IgE dependientes. En este caso, los linfocitos Th2 son inicialmente activados por el alérgeno, que ha sido presentado por células presentadoras de antígenos. La activación de los linfocitos Th2 induce la formación de interleucinas (como las IL 4,5 y 13) de moléculas de adhesión y la síntesis de IgE específica por parte de los linfocitos B.

La IgE se une a los receptores de las células diana (mastocitos, basófilos y eosinófilos) quedando el individuo sensibilizado. De esta forma, una nueva exposición al alérgeno interactúa con la IgE específica presente en la membrana de las células diana provocando la liberación de los mediadores de la inflamación.

Existe además un mecanismo no inmunológico que mantiene y aumenta la respuesta inflamatoria mediante la formación de citoquinas por parte de células epiteliales, endoteliales y fibroblastos de la vía respiratoria y de la liberación de neuropéptidos cuando las fibras nerviosas son estimuladas por irritantes inespecíficos[21].

La inflamación es, por tanto, el resultado de la interacción compleja de diferentes células, donde los eosinófilos tienen un papel importante en el asma atópica y donde los neutrófilos, se ha visto en los últimos años, que pueden liberar gran cantidad de enzimas preformadas y compuestos citotóxicos y que parecen tener mucha importancia en los procesos de sibilancias y/o asma exacerbados por infecciones virales en los niños pequeños. [20].

Por otra parte, el músculo liso bronquial, no solo se contrae o relaja para modificar el calibre de la vía aérea, tiene además propiedades plásticas que le permiten

la hipertrofia o la hiperplasia, así como propiedades inflamatorias propias con capacidad de secreción de mediadores inflamatorios.

1.2.3.2. Hiperrespuesta bronquial.

Se define como la respuesta exagerada (capacidad de estrecharse de forma fácil y excesiva) de las vías aéreas ante una gran variedad de estímulos “provocadores”. Aunque los mecanismos responsables de esta hiperrespuesta no son bien conocidos si parecen estar relacionados con un entorno alterado del músculo liso bronquial y su contractibilidad “per se” y con cambios inflamatorios de la pared bronquial.

Se puede estudiar con pruebas de provocación con metacolina, histamina o también con agentes “provocadores” como el ejercicio, aire frío, suero salino hipertónico o la adenosina [12]

1.2.3.3. Obstrucción.

Definida como limitación al flujo aéreo, se produce por diversos mecanismos: Contracción del músculo liso, edema de la mucosa bronquial, ocupación de la luz bronquial por secreciones mucosas (acumulación de moco) y restos de descamación de la mucosa dañada por la acción de las células que intervienen en la inflamación y sus mediadores.

1.2.3.4. Remodelado de la vía aérea.

Se define, en su forma más amplia, como la alteración en tamaño, masa o número de los componentes estructurales de un tejido que aparecen durante el crecimiento o provocados como respuesta a una noxa o daño.

Así el remodelado es beneficioso en el crecimiento pulmonar pero significa un problema para mantener la función pulmonar cuando hay cambios estructurales secundarios a la cicatrización crónica en casos de asma o enfisema, producidos por los intentos sucesivos de reparación tras el daño recurrente en la vía aérea.

Los cambios estructurales que aparecen son: Daño epitelial, hiperplasia de las glándulas productoras de moco, de los miofibroblastos, del músculo liso y del sistema vascular, además de engrosamiento de la pared de la vía aérea con fibrosis subepitelial. Por otra parte como daño específico del remodelado de la vía aérea se ha descrito depósito de colágeno I y III y de fibronectina a nivel de la lámina reticularis.

Aunque se ha postulado que el remodelado es consecuencia siempre de la inflamación, en los últimos años se ha sugerido que pueda ser un episodio independiente de la inflamación y que puede contribuir por si mismo al desarrollo y persistencia de la inflamación de la vía aérea[20].

1.2.3.5. Asma atópica y asma no atópica.

Como ya hemos visto anteriormente, la respuesta inflamatoria del asma se asocia en el caso del asma atópica a una sensibilización frente a determinados alérgenos y a una elevación de la IgE, mientras el asma no atópica se caracteriza por unos niveles de IgE séricos normales y no se puede demostrar la existencia de IgE específica frente a un determinado alérgeno tanto en sangre periférica como en mucosa bronquial.

Según se ha visto en el apartado de la etiología y patogenia, en el caso de las sibilancias en los niños pequeños en los primeros meses de vida, sobre todo en el caso de lactantes atópicos, las sibilancias no se deberían a la relación causa-dosis-efecto entre exposición a neumoalérgenos y síntomas, sino a la combinación de factores genéticos y ambientales que son capaces de alterar las vías aéreas y la respuesta inmunológica, además los virus, en estas edades, serán capaces de desencadenar sibilancias tanto en niños atópicos como no atópicos, pero en otros niños nunca las llegan a producir.

Por lo tanto existe una predisposición genética al asma, así hay personas atópicas que tras exposiciones mínimas desarrollan asma y otras que con exposiciones máximas nunca desarrollan síntomas y por otra parte la edad, como también hemos visto anteriormente, es determinante.

La epigenética estudia los cambios hereditarios en la forma de expresión de determinados genes, y las complejas interacciones gen-ambiente que ocurren sin alterar

la secuencia del ADN. Así, factores ambientales como la alimentación, la exposición al humo del tabaco, lactancia materna, polución ambiental o infecciones pueden influir en el desarrollo del asma.

El interferón gamma (IFN- γ) es una citoquina soluble que coordina una serie de programas celulares a través de la regulación de genes inmunológicamente relevantes, especialmente los relacionados con la respuesta de macrófagos a la infección, y que es capaz de aumentar la expresión de genes relacionados con reconocimiento de patógenos, procesamiento y presentación de antígenos, respuesta antiviral y capacidad inmunomoduladora.

El IFN- γ que se produce en células T activadas, participa en la regulación de las respuestas inmune e inflamatoria y es también importante en la regulación de la respuesta de las células Th2. Al estar íntimamente relacionado con la respuesta inmunitaria, su producción puede derivar en desórdenes inmunitarios.

La producción de IFN- γ es deficitaria en los primeros meses de vida lo que supone que el lactante es más vulnerable al efecto del ambiente y por lo tanto puede ser mayor su vulnerabilidad a sibilancias producidas por virus.

Por otra parte, el balance Th1/Th2 se normaliza progresivamente en los sujetos normales, pero en los niños atópicos se produce un retraso en la maduración de la respuesta del IFN- γ durante los 2 primeros años de vida, aunque habitualmente se normaliza al final del tercer año. Sin embargo el retraso en la producción de IFN- γ que se produce en los niños con sibilancias no atópicas se mantiene más allá del tercer año de vida del niño.

De esta forma las interacciones pre y postnatales entre distintos factores ambientales y la predisposición genética de cada individuo generan distintas respuestas de desarrollo pulmonar e inmunológico que pueden ser capaces de determinar la aparición de diferentes fenotipos de sibilancias en niños que en el futuro serán asmáticos o que no lo serán, y que veremos más adelante. Figura 1. [22, 23].

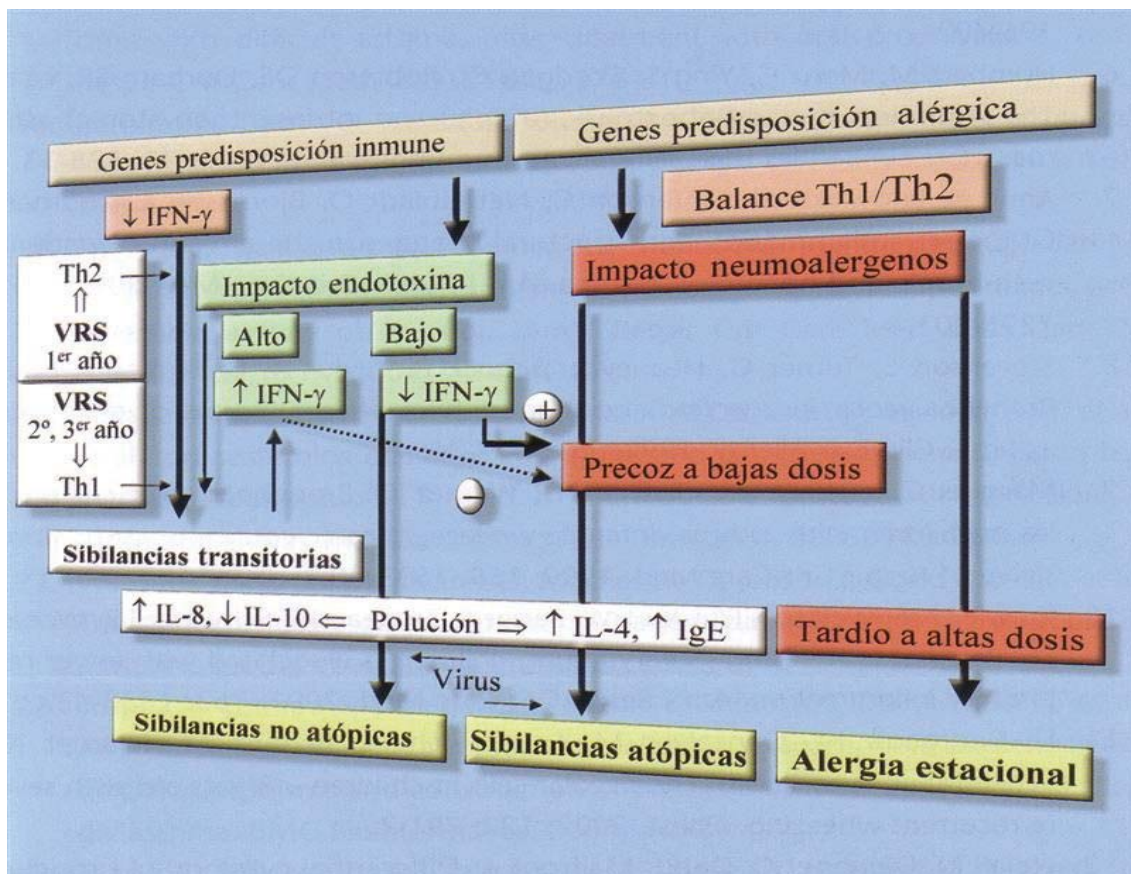


Figura 1. La interacción entre inmadurez, la predisposición alérgica y la repuesta individual genéticamente determinada frente a la agresión del medio ambiente (virus, polución...) condicionan los fenotipos de sibilancias.

Por lo tanto, en el momento actual sabemos que un porcentaje importante de lactantes que tienen episodios recurrentes de sibilancias inducidas, en la mayoría de las ocasiones, por infecciones virales, deja de tenerlos a lo largo de los primeros años de la vida y otro porcentaje no desdeñable seguirán teniendo episodios a lo largo de su vida y serán adultos asmáticos. Lo que nos introduce en el estudio de asma, sibilancias recurrentes y fenotipos.

1.2.4. Asma, sibilancias recurrentes y fenotipos.

La mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren que existen distintos fenotipos de asma con condiciones heterogéneas y que siguen una vía final común, que se caracteriza por obstrucción bronquial recurrente, con producción de sibilancias.

Varios grupos de investigadores han iniciado cohortes de seguimiento para determinar la historia natural de los niños con sibilancias a través de los años[24-26] y desde el ya estudio clásico de Martínez con la cohorte de Tucson [3] se han aceptado como válidos varios fenotipos fundamentales de sibilancias durante la infancia[7, 27]:

1.2.4.1. **Sibilancias transitorias.**

- El primer episodio se inicia generalmente antes del primer año y tiende a desaparecer a los 3 años.
- Supone entre el 40 y 60% de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante.
- No son atópicas (IgE total normal y/o pruebas cutáneas y/o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos).
- Función pulmonar disminuida al nacimiento que mejora con el tiempo, aunque sus valores medios persisten bajos a los 16 años. El porqué de estas alteraciones neonatales no está claro.
- Estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del PEF a los 11 años negativos.
- Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería, madres jóvenes, recién nacidos a término con bajo peso, alimentación artificial.

1.2.4.2. **Sibilancias persistentes no atópicas.**

- Comienzan antes de los 3 años de vida -generalmente antes del primero y en relación con una bronquiolitis por virus sincitial respiratorio- y siguen persistiendo a los 6 años. Suponen alrededor de un 20% de las sibilancias recurrentes del lactante.
- Afectan por igual a ambos sexos.
- IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares atópicos.

- La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años. Existe una buena respuesta al tratamiento broncodilatador. Presentan hiperreactividad bronquial que va disminuyendo con la edad.
- Suelen desaparecer a los 13 años.

1.2.4.3. Sibilancias atópicas.

- Suponen alrededor del 20% y el primer episodio suele aparecer después del año.
- Predominio en varones.
- IgE total elevada y/o pruebas cutáneas positivas, generalmente con rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años, y posterior estabilización por debajo de la normalidad
- Existe hiperreactividad bronquial.
- Suelen persistir a los 13 años

1.2.5. Predicción del fenotipo epidemiológico en los primeros meses.

Si bien no existe ningún índice o puntuación que pueda predecir con seguridad absoluta si un lactante que ha presentado sibilancias recurrentes continuará presentándolas o desarrollará asma en la edad adulta, desde un punto de vista práctico es importante intentar clasificar a un determinado niño que comienza en los primeros años con episodios de sibilancias en un determinado fenotipo, con el fin de establecer un pronóstico, que aunque no tenga exactitud absoluta pueda aportar información a los padres.

Los niños que presentan SR frecuentes por debajo de 3 años y cumplen al menos un criterio mayor o dos de los tres menores indicados a continuación, tendrá una probabilidad alta de padecer en el futuro un asma persistente atópica basándose en el algoritmo *Índice Predictivo de Asma (IPA)*[28].

- Criterios mayores:
 - Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres

- Diagnóstico médico de eczema atópico en el niño

- Criterios menores:
 - Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años)
 - Sibilancias no relacionadas con resfriados
 - Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$

Posteriormente, Guilbert et al introdujeron en el año 2004[29] un nuevo criterio mayor: Sensibilización alérgica al menos a un aeroalergeno.

Estudios recientes han demostrado que la presencia de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un indicador de enfermedad atópica, siendo el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alergenitos inhalantes y de desarrollo de patología alérgica respiratoria. Además, cuando la sensibilización al huevo se asocia a eczema atópico la probabilidad de presentar a los 4 años patología alérgica respiratoria se eleva al 80%.[30, 31].

1.2.6. Otros fenotipos.

Los fenotipos epidemiológicos anteriormente descritos no son excluyentes, ya que un niño que presente sibilancias atópicas no está libre de padecer una bronquiolitis viral y su capacidad para anticipar asma persistente es limitada.[1]. Por ello un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Respiratorio ha clasificado las sibilancias en el lactante con criterios que puedan identificarse fácilmente en las primeras visitas[32].

1.2.6.1. Sibilancias episódicas.

Son sibilancias que se producen de forma ocasional quedando el niño totalmente libre de síntomas entre un proceso y otro. Aunque en la práctica habitual, sobre todo en Atención Primaria es raro hacer un estudio etiológico, la gran mayoría de las veces su causa es una infección viral.

El hecho concreto de que el primer episodio se diagnosticara de bronquiolitis, no es relevante, parecen influir más en la frecuencia y gravedad de los episodios el trasfondo atópico, la prematuridad, la exposición al tabaco o la gravedad del primer episodio.

1.2.6.2. Sibilancias asociadas a múltiples estímulos.

Además de los procesos virales, algunos niños presentan sibilancias relacionadas con otros estímulos como pueden ser el ejercicio o los irritantes. No suelen estar totalmente libres de síntomas entre los episodios agudos y tienen exacerbaciones que pueden desencadenarse por irritantes como el humo del tabaco o determinadas frituras, ambientes cargados, alérgenos, incluso la risa o el llanto.

En resumen, las sibilancias en el lactante constituyen un cuadro clínico inespecífico y de presentación muy frecuente. A pesar de que la mayoría de las veces se les relacione con infecciones virales, es un problema complejo, en el que probablemente diferentes mecanismos patogénicos puedan dar como resultado la aparición de cuadros con sibilancias de inicio en los primeros meses de vida. En la mayoría de los casos desaparecen con la edad pero en ocasiones se mantienen en el tiempo y pueden continuar presentándose en diferentes edades y con distinta duración a lo largo de la infancia, incluso en periodo de adulto.

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA



2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

A pesar de que las sibilancias son uno de los problemas más prevalentes en los primeros años de vida, no ha habido hasta ahora, a nivel internacional estudios amplios, exhaustivos, que utilizando la misma metodología, permitan comparar la epidemiología de sibilancias en niños de corta edad en distintos países con diferente nivel de desarrollo.

2.1. Estudios de prevalencia de asma en niños mayores: Estudio ISAAC

Al contrario que en el caso de los lactantes, si se ha estudiado la prevalencia de asma y sibilancias en niños mayores.

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y en una u otra medida afecta aproximadamente a un 10% de la población infantil de los países desarrollados[33-35]. Existe un amplio consenso que indica que se ha producido un incremento de esta enfermedad -así como de las enfermedades alérgicas- especialmente durante las dos o tres últimas décadas[36], circunstancia que se ha intentado explicar de varias formas. Se han propuesto cambios en el estilo de vida hacia la occidentalización como es el exceso de higiene [37], contaminación ambiental[38] o variaciones en la alimentación [39], entre otros.

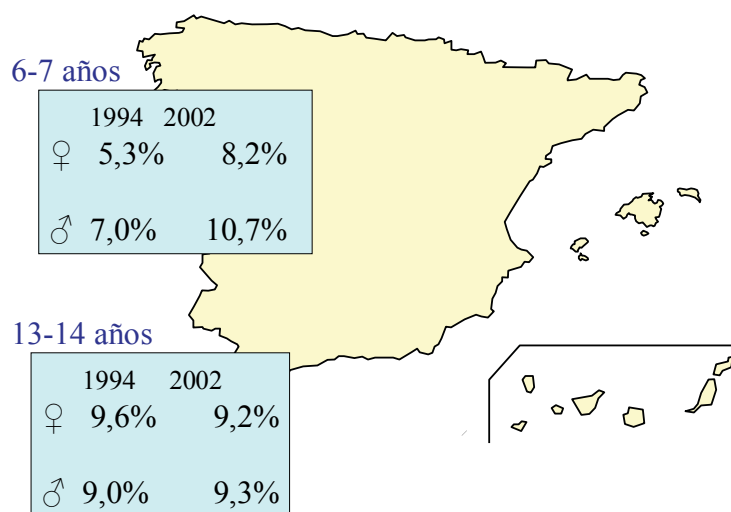
En 1992 surgió el "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC) que ofreció una metodología sencilla que permitía la realización de una encuesta epidemiológica comparable[40]. Los primeros resultados aplicando la sistemática y metodología común [33, 41] ya pusieron en tela de juicio algunas hipótesis sobre el incremento del asma como la occidentalización o el "exceso" de higiene.

En el caso concreto de países de habla hispana con distintos grados de desarrollo estas hipótesis no eran muy útiles para explicar que la prevalencia de las sibilancias en el año anterior en Costa Rica o Perú fuera el doble de las encontradas en España.

Tampoco son muy adecuadas para explicar la diferencia encontrada en la propia España entre la costa y el interior de la península [35]. Sin embargo el estudio ISAAC, tanto en sus fases I, II como III, ha sido muy útil para disponer de datos epidemiológicos -los primeros a gran escala- sobre el asma tanto en España como en amplias zonas del mundo.

2.1.1. Prevalencia de asma en España en niños mayores.

De los datos de este estudio en nuestro país se pudo establecer la prevalencia de esta enfermedad o al menos de los síntomas relacionados con ella, en distintas ciudades españolas en 1994 [35] y su evolución hasta un nuevo corte en 2002 [42] tanto en niños de 6-7 años como en adolescentes de 13-14 años. Figura 2.



García Marcos L, et al. Allergy 2004; 59:1301 - 7 (27)

Figura 2: Evolución de la prevalencia de asma en España en niños y adolescentes 1994-2002. Estudio ISAAC España Fases I-III. [42].

La existencia de una decena de ciudades involucradas en el proyecto ha permitido hacer comparaciones muy interesantes sobre una base poblacional con un

fondo genético similar, un estilo de vida superponible y con variaciones ambientales parecidas.

La epidemiología del asma en España se conoce bien en los niños de más de 6 años, pero hasta el momento actual no ha habido estudios amplios, de gran base poblacional por debajo de esa edad.

A diferencia de los países sajones, la prevalencia del asma en España en niños mayores es relativamente baja: aproximadamente un 9% de los niños de 13-14 años reconocen haber tenido síntomas durante el año anterior, y el 10% de padres de niños de 6-7 años informan que sus hijos han padecido sibilancias en el mismo período. Esta prevalencia ha permanecido constante en los niños mayores entre 1994 y 2002, mientras que ha aumentado ostensiblemente (de 7% a 10%) en los niños de 6-7 años.

Las sibilancias graves son mucho menos frecuentes en ambas edades (en torno al 2%) aunque también han aumentado en el grupo de 6-7 años, mientras se mantienen en el grupo de 13-14 años. En estas edades, parece existir una mayor prevalencia y gravedad del asma en las zonas costeras con respecto a la meseta [35, 42, 43].

2.2. Factores que influyen en la presencia de sibilancias en lactantes.

Además de las infecciones víricas y probablemente algunas bacterianas, otros factores pueden influir en la gestación o exacerbación de sibilancias en los primeros meses-años de vida.

2.2.1. Infecciones víricas.

En el momento actual, el papel de los virus como desencadenantes de exacerbaciones asmáticas o procesos de sibilancias es un hecho bien documentado, y es la causa más importante del incremento de los síntomas asmáticos en niños.

Para algunos autores la relación entre infecciones víricas y sibilancias puede depender de factores como la edad del niño, el tipo de virus y la gravedad de la infección, la atopia, la capacidad de respuesta inmune y el perfil de citoquinas y quimoquinas, todos ellos relacionados entre sí [44-46], mientras que para otros

investigadores el tamaño de la vía, la regulación del tono muscular y una respuesta inmune alterada serían los responsables del desarrollo posterior de SR y/o asma [47].

Los mecanismos por los que las infecciones virales producen inflamación de la vía aérea pueden ser diversos, así mientras el virus sincitial respiratorio (VSR) parece causar daño citopático directamente sobre el epitelio bronquial, los rinovirus no dañan el epitelio pero son capaces de estimular la secreción por parte de las células epiteliales de citoquinas y quimoquinas proinflamatorias. Parece por lo tanto que es la respuesta inmune frente a la infección viral la responsable de la inflamación en estos casos[48].

Pero también las infecciones virales aumentan la hiperreactividad bronquial, aunque parece ser que este efecto está condicionado en gran medida, tanto por las características del huésped (mayor carga atópica) como por las del virus, así se ha visto que determinados tipos de rinovirus parecen tener mayor efecto sobre la reactividad de la vía aérea que otros virus y que además esta hiperreactividad puede persistir entre 2 y 7 semanas tras la infección viral[49].

La bronquiolitis es una enfermedad propia de la primera infancia, que se caracteriza por signos y síntomas de obstrucción de la vía aérea, entre ellos sibilancias. Constituye la primera causa de hospitalización de lactantes en países desarrollados en la época invernal y es además una causa importante de morbimortalidad en países en vías de desarrollo[50].

El VSR es el responsable de la mayoría de los casos de bronquiolitis en los primeros meses de vida y aunque en gran parte de los niños la evolución a corto y medio plazo es favorable, existe un grupo importante de niños que sin tener factores de riesgo conocidos o evidentes, desarrolla episodios posteriores de SR[51]. Hay otros virus implicados como el rinovirus, metapneumovirus humano, parainfluenza, adenovirus, coronavirus, bocavirus e incluso enterovirus, pero su frecuencia es mucho menor.

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo realizado en España en niños menores de 14 años donde se estudió la frecuencia de virus detectados en niños hospitalizados por procesos agudos con sibilancias y el VSR fue el más frecuentemente

detectado (27%), seguido por rinovirus (24%), adenovirus (17,8%), bocavirus humano (16%) y metapneumovirus humano (4,7%). La tasa de detección viral fue significativamente mayor en los recién nacidos (77,3%), que en niños mayores (59,8%) ($P < 0,001$). VSR y bocavirus fueron más frecuentes en los recién nacidos ($P < 0,001$) que en niños mayores[52]. El rinovirus tipo c se asoció con asma, sibilancias y bronquiolitis en niños pequeños[53].

Una reciente revisión resume los conocimientos actuales y novedades en epidemiología de la infección con respecto a crisis de asma y SR en niños y adultos, describiendo el impacto conocido para cada agente individual. Entre los agentes infecciosos los rinovirus humanos son los más frecuentes en lo que respecta a las exacerbaciones del asma. Los recién identificados rinovirus tipo c pueden resultar particularmente pertinentes. Metapneumovirus y VSR son importantes en los recién nacidos, mientras que el virus de la gripe parece inducir las exacerbaciones graves en adultos[54].

El aumento, en las últimas décadas, de la supervivencia de niños de alto riesgo con cardiopatías congénitas, prematuridad, broncodisplasia pulmonar o inmunodeficiencias ha supuesto que el riesgo de bronquiolitis severa haya aumentado de forma importante.

2.2.2. Infecciones bacterianas.

En el momento actual no hay datos que sugieran de forma concluyente que las infecciones respiratorias bacterianas puedan influir sobre los síntomas del asma y provoquen exacerbaciones o sibilancias recurrentes en los niños pequeños.

Sí existen estudios en niños mayores y adultos que relacionan la sinupatía bacteriana de senos paranasales con exacerbaciones de la clínica asmática, y aunque no se haya podido demostrar relación de causalidad y se desconoce el posible mecanismo por el que actúan, sí se ha comprobado la mejoría de los signos y síntomas clínicos del asma, así como del FEV₁ (Volumen espiratorio máximo en el primer segundo) tras el tratamiento y curación de la infección sinusal en estos niños [55].

Se están realizando estudios intentando ver la relación entre infecciones producidas por *Mycoplasma Pneumoniae* y *Clamidia Pneumoniae*, ya que estas bacterias, al igual que los virus, se comportan como patógenos intracelulares obligados y serían por lo tanto capaces de inducir respuestas inmunológicas similares a los virus [48].

2.2.3. **Alergia.**

La asociación entre alergia y asma es un hecho constatado desde hace años en niños y adultos. Ahora bien, el papel de la sensibilización alérgica durante los primeros meses de vida no está totalmente claro en el desarrollo de SR y asma posterior.

Así, mientras estudios prospectivos en lactantes asocian la sensibilización y exposición a elevadas cantidades de antígenos perennes del hogar con persistencia de sibilantes y afectación de la función pulmonar en edades posteriores [56], otros investigadores, por el contrario y también en estudios prospectivos, no encuentran esta relación o incluso detectan un mayor riesgo de sensibilización a bajos niveles de exposición [57].

Otros estudios sugieren que cuando la producción de de IFN- γ es deficitaria en los 3 primeros meses de vida del niño, hace al lactante más vulnerable al efecto del medio ambiente y presencia de virus lo que daría por resultado episodios más frecuentes (SR) y posiblemente más severos de sibilancias[58, 59].

Probablemente, factores de riesgo ambiental relacionados con condiciones socioeconómicas bajas jueguen un papel en la frecuencia y severidad de las sibilancias[60].

2.2.4. **Otros factores.**

La relación entre el reflujo gastroesofágico (RGE) y la patología respiratoria es conocida desde hace años. El RGE se define como el paso de contenido gástrico hacia el esófago y puede ocurrir en individuos sanos y a cualquier edad.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico se produce cuando la capacidad defensiva de la mucosa esofágica es superada por la agresión sufrida por el ácido del contenido gástrico. Este proceso que provoca sintomatología digestiva, en casos puede afectar también a otros órganos, fundamentalmente el respiratorio, produciendo neumopatías como el asma, neumonías recurrentes, laringitis y esto se produce más frecuentemente durante los primeros meses de vida [61].

El RGE en los lactantes se relaciona con los síntomas respiratorios a través de varios mecanismos: microaspiración, reflejo vagal por la presencia de ácido en el esófago y por hiperreactividad de la vía aérea producido por el RGE.

Recientemente se ha estudiado el posible impacto de la toma de medicaciones, entre ellas el paracetamol y el posterior desarrollo de SR o asma en niños de corta edad[62, 63].

Se ha sugerido que la exposición a paracetamol durante la vida intrauterina, y los primeros años de vida se asocia a un riesgo más elevado de asma en edades posteriores[64-67], incluso algunos investigadores han estudiado la posibilidad de que la influencia del paracetamol durante la última etapa del embarazo sobre el desarrollo de sibilancias en preescolares pueda estar modificada por el hecho de que la madre sea asmática[68].

Algunos autores, basándose en la posibilidad de que los efectos biológicos de algunas hormonas incluidas en los anticonceptivos orales, entre ellas la progesterona, pueden mantener sus efectos durante meses después de la ingestión, han planteado la posibilidad de que la toma previa de anticonceptivos antes de la gestación puede favorecer el desarrollo de enfermedades respiratorias, SR o asma en niños de corta edad o en edades posteriores [69-71].

En la actualidad existe un creciente interés en la posibilidad de que el asma infantil pueda verse influida por la dieta materna durante la gestación o la propia dieta del niño durante la infancia temprana.

Con respecto a la dieta infantil, hay estudios que han aportado datos referentes a una cierta protección de la dieta mediterránea con respecto al asma en escolares y niños mayores [72, 73], pero también se postula que algunos factores que actúan en mujeres embarazadas, puedan tener un efecto sobre la salud de los niños en los primeros meses de vida, entre estos factores se incluye la dieta de la madre con determinados alimentos, vitaminas o ingesta de calcio [74, 75] y hay algunos autores que han encontrado posibles factores de protección con el aceite de oliva, la dieta mediterránea o la ingesta de antioxidantes en la alimentación materna durante la gestación y SR o asma en los primeros meses de vida del niño [76, 77] o en edades posteriores [78].

Se han realizado numerosos estudios para relacionar la lactancia materna exclusiva (LME) en los primeros meses de vida con la frecuencia de episodios de sibilancias en esta edad [79-82] y la hipótesis más extendida es que el factor protector en lactantes está probablemente relacionado con una menor incidencia de procesos víricos en niños con esta alimentación.

La polución ambiental[83], exposición al humo de tabaco[84, 85] o la humedad en la casa [86]son otros factores que se han relacionado con la frecuencia de sibilancias o asma en las primeras edades de la vida.

En resumen, las SR en los primeros meses-años de vida, las podemos considerar como un conjunto heterogéneo de alteraciones, con mecanismos fisiopatológicos distintos, pero con un resultado común con obstrucción recurrente de la vía aérea que se manifiesta mediante sibilancias. Estos procesos suelen remitir con el tiempo pero algunos llegan hasta la pubertad y probablemente continúen en la vida adulta.

2.3. Estudios de prevalencia de SR y de asma en lactantes y niños pequeños.

Mientras la epidemiología y los factores de riesgo del asma están bien estudiados en niños más mayores y a pesar de que los diversos estudios de cohortes desde el nacimiento han arrojado abundante luz sobre la génesis de las sibilancias en los primeros meses y años de la vida [3] ha sido notoria, hasta ahora, la falta de trabajos amplios sobre prevalencia en esta edad, por lo que es preciso realizar estudios multicéntricos que puedan comparar la prevalencia de sibilancias en el lactante durante

su primer año de vida y evaluar distintos factores que pudieran favorecer la presencia de sibilancias en este rango de edad.

La sospecha de que los niños menores de un año presentan una elevada prevalencia e incidencia de episodios de sibilancias o SR y de que existen distintos subgrupos que expresan respuestas inflamatorias distintas ante agentes desencadenantes diversos, hace que en los últimos años se hayan desarrollado diversos trabajos sobre el tema.

Existen muchas publicaciones acerca de la presencia de sibilancias en lactantes, pero la mayoría se centran en la etiología viral [87-89] o en la influencia alérgica de esas sibilancias [90, 91], en algunos casos relacionándolas con antecedentes obstétricos [92], con contactos tempranos con determinados alérgenos[93], con alteraciones en la inmunidad por determinadas exposiciones ambientales [58, 59] o con el posible impacto de la toma de determinadas medicaciones durante el embarazo [94].

2.3.1. Estudio Internacional de sibilancias en Lactantes (EISL).

Se ha planteado la necesidad de estudiar otros factores que puedan influir en la presencia de sibilancias y SR en los niños más pequeños.

Para poder desarrollar un amplio estudio internacional sobre las sibilancias en los primeros años de vida, fue propuesto por algunos de los coordinadores del ISAAC realizar un estudio del mismo tipo y siguiendo una metodología parecida, que permitiera comparaciones entre países y dentro de cada país; pero que se centrara en las sibilancias durante el primer año de vida. A esta iniciativa se han sumado España, Holanda, Chile, Colombia, Brasil, México y Venezuela con distinto estado actual de desarrollo de los estudios.[95] Figura 3.

Algunos de estos países con varios centros independientes, en España: Bilbao, La Coruña y Murcia. Tabla 1. Posteriormente se han incorporado Valencia, cuyos resultados se han incluido en las primeras publicaciones generales del EISL, Salamanca que ha empezado a publicar sus resultados y Cantabria donde se está realizando los estudios estadísticos en este momento.



Figura 3: Países participantes en el Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)

El EISL, estudio multicéntrico internacional, de tipo transversal ha sido desarrollado para determinar la prevalencia de las sibilancias, su frecuencia y severidad, la asociación o relación con otras enfermedades respiratorias como neumonía y los factores de riesgo para sibilancias o neumonía en lactantes en sus primeros 12 meses de vida.

En España se realizó la validación del cuestionario [96], y sus resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo son equivalentes a los encontrados por otros cuestionarios frente a pruebas objetivas [97].

La metodología utilizada en el EISL se basa en la empleada en el ISAAC en sus fases I y III en niños mayores[40].

Tabla 1: Centros e Investigadores Principales de la primera etapa del EISL

Centros Oficiales EISL Primera Etapa	Investigadores Responsables
Brasil	Coordinador Nacional: Prof. Dirceu Solé
Belém	Dra. Elaine Xavier Prestes
Belo Horizonte I	Dr. Wilson Rocha Filho
Belo Horizonte II	Prof. Paulo Camargos, Dra. Maria J. Fernandes-Fontes
Curitiba	Prof. Nelson Rosário Filho, Dr. Herberto Chong
Fortaleza	Dr. Alvaro Madeiro, Dra. Olivia Costa Bessa
Porto Alegre	Prof. Gilberto Fischer
Recife	Dr. Emanuel Sarinho, Dra. Almerinda Silva
São Paulo	Prof. Dirceu Sole, Dra. Caroline Della Bianca
Chile	Coordinador Nacional Dra. Viviana Aguirre
Santiago	Dr. Alejandro Gallardo, Prof. J. Mallol
Valdivia	Prof. Mario Calvo
Venezuela	
Caracas	Dr. Oscar Aldrey, Dr. Arnaldo Capriles
Colombia	
Barranquilla	Dr. Alfonso Cepeda
México	
Mérida	Dr. Manuel Baeza-Bacab
España	Coordinador Nacional Prof. Luis García-Marcos
Bilbao	Dr. Carlos González-Díaz
La Coruña	Dr. Ángel López-Silvarrey Varela
Murcia	Prof. Luis García Marcos
Holanda	
Zwolle	Prof. Paul Brand

2.4. Importancia del estudio

Es probable que como se ha citado anteriormente, puedan existir verdaderas diferencias en la prevalencia de sibilancias en lactantes entre países e incluso entre centros del mismo país, como ocurre en España, en niños mayores que viven en la costa o en el interior.

Este estudio permitirá examinar diferentes aspectos de las sibilancias y SR durante el primer año de vida en países que comparten la misma lengua y costumbres similares pero que difieren significativamente en el nivel de desarrollo socioeconómico. Obtendrá por primera vez información crucial para poner a prueba las diversas hipótesis actuales sobre sibilancias en lactantes provenientes de estudios en países desarrollados, predominantemente de habla inglesa.

El EISL ofrece una oportunidad única como es la integración científica y la creación de una red de trabajo entre sus centros participantes. No cabe duda de que las comparaciones de resultados de los centros de América Latina con países europeos como España y Holanda, proporcionarán una información epidemiológica y ecológica internacional muy valiosa, actualmente inexistente en la literatura mundial, sobre SR en estas edades y sus verdaderos factores de riesgo y complicaciones.

En los últimos meses se han publicado los primeros datos del EISL comparando datos de distintos países, en el que hasta un 45,2% de los niños menores de un año presentan algún episodio de sibilancias respiratorias ya en el primer año de vida, y hasta el 20,3% tuvieron 3 o más episodios de sibilancias durante ese primer año (las cifras de los centros españoles incluidos en ese estudio son de 28,7-39,1% para cualquier episodio y de 12,1-18,6% para los episodios recurrentes [98]).

Aunque los factores de riesgo de SR durante el primer año de vida pueden variar entre localidades con distinto grado de desarrollo, en general se ha detectado una morbilidad muy significativa asociada a aquellos niños con SR en el sentido de presentar episodios más severos, mayores visitas a urgencias e ingresos hospitalarios en países de América Latina. Así mismo se ha relacionado con haber presentado el primer episodio de catarro antes de los 3 meses de vida, asistencia a guardería, sexo masculino, eccema infantil y antecedentes familiares de asma y rinitis[81].

Las cifras de prevalencia del estudio EISL parecen estables y similares a las informadas en España hace una década, con un 32,8% de niños por debajo de 1 año que habían presentado al menos un episodio de enfermedad del tracto respiratorio inferior con sibilancias[99].

El estudio en Salamanca proporciona datos de nuestro entorno más próximo para poder compararlos con otras regiones de España con características distintas y con otros países con niveles de desarrollo muy diferente. La posterior conjunción de los datos de todos los grupos pensamos que aportará luz a un problema muy poco estudiado a estas

edades y permite a nuestro grupo participar en uno de los estudios pioneros en una patología tan prevalente como es el lactante con SR o asma.

De confirmarse una alta prevalencia de las sibilancias en el niño es evidente que se trataría de un tema de importancia para la salud pública que, al margen de otros estudios, intentaríamos enfocar a establecer una prevención primaria o secundaria y requeriría planes de formación para pediatras, docentes y familias.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO



3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. La prevalencia de sibilancias durante el primer año de vida es ostensiblemente superior a la de niños escolares o adolescentes.
2. Algunos de los factores de riesgo de asma en edades posteriores constituyen también factores de riesgo de sibilancias en el primer año de vida; sin embargo otros no.
3. Distintos factores de riesgo detectados en los primeros años de vida pueden interactuar y cabe la posibilidad de que actuando sobre uno o algunos de ellos se pueda influir sobre la evolución de las SR o desarrollo de asma en edades posteriores.
4. En España la prevalencia de asma en niños mayores es mayor en zonas costeras que en el interior de la península. Es posible que la prevalencia de SR en menores de 1 año sea también mayor en la zonas cercanas al mar lo que pudiera favorecer un aumento en la prevalencia de asma en niños mayores.

4. OBJETIVOS



4. OBJETIVOS

1. Describir la prevalencia y gravedad de las sibilancias y SR en los lactantes durante el primer año de vida, procedentes de diferentes Centros de Salud del área de Salamanca y hacer comparación entre ellos y entre los resultados obtenidos en otras áreas geográficas españolas.
2. Conocer los factores de riesgo que puedan asociarse a las sibilancias, con especial atención a la historia familiar y personal y factores ambientales considerados como de riesgo de asma en edades posteriores.
3. Proporcionar un marco para una posterior investigación etiológica en relación a los factores que afectan a estas enfermedades, de tipo genético, de estilo de vida, de ambiente y de cuidados médicos.
4. Obtener una medición basal para poder valorar la tendencia futura en la prevalencia y gravedad de esta patología.
5. Detectar factores de riesgo sobre los que fuera posible actuar para variar la evolución de las sibilancias recurrentes en los primeros meses de vida.

5. MATERIAL Y MÉTODOS



5. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado mediante la aplicación del cuestionario del EISL anteriormente citado (Anexo 1). Consta de 77 preguntas con 118 ítems con preguntas sobre características demográficas, distintas cuestiones acerca del hogar y del entorno del niño, hábitos alimenticios de la madre durante la gestación, enfermedades y toma de medicaciones, complicaciones durante el parto, antecedentes atópicos familiares y sobre eccema en el niño, procesos de sibilancias, características y gravedad de los mismos, así como tratamientos efectuados

En España se realizó la validación del cuestionario, enfrentando el diagnóstico de sibilancias emitido por el pediatra a los resultados para la pregunta a los padres, sobre si el niño tuvo silbidos o pitos durante el primer año de la vida con el siguiente resultado: sensibilidad 81%, especificidad 85%, valor predictivo positivo 86% y valor predictivo negativo 79% [96]. Estos resultados son equivalentes a los encontrados por otros cuestionarios frente a pruebas objetivas[97].

La metodología utilizada en el EISL se basa en la empleada en el ISAAC en sus fases I y III en niños mayores[40, 100]. El cuestionario es la base para el EISL del que forma parte este estudio en Salamanca y que incluye preguntas sobre sibilancias en el primer año de vida y factores de riesgo y/o protectores.

5.1. Diseño:

Se trata de un estudio epidemiológico, descriptivo, multicéntrico, transversal, basado en la población general, de la que se ha extraído la muestra, niños de un año de vida, nacidos en la provincia de Salamanca entre el 1 de junio de 2008 y el 31 de mayo de 2010.

5.2. Sujetos de estudio:

El cuestionario se entregó a los padres de los niños que acudieron a todos los Centros de Salud de Salamanca, tanto urbanos como rurales, (Anexo 2) en la revisión

programada a los 12 meses, o bien a los 15 meses de edad, pero si la encuesta se realizó a los 15 meses se advertía que todas las preguntas eran referidas al primer año de vida del niño.

Se excluyeron del estudio aquellos niños cuyos padres no cumplimentaron la encuesta, lo hicieron de manera incompleta o incorrecta, desconocían el número de episodios de sibilancias que habían tenidos sus hijos en el primer año de vida o no firmaron el consentimiento informado.

5.3. Definiciones:

Se consideró que el niño había presentado “**sibilancias**” cuando la respuesta a la pregunta: “¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida?” fue positiva.

Se definen como “**sibilancias recurrentes**”, el haber presentado 3 o más episodios de sibilancias durante el primer año de vida.

“**Sibilancias graves**” se han considerado cuando se respondió positivamente a la pregunta: “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 tenía mucha dificultad para respirar y se ahogaba?”

El “**eczema infantil**” se consideró al responder los padres positivamente a la pregunta: ¿Ha tenido su hijo/a manchas rojas en la piel que pican y que aparecen y desaparecen en cualquier parte de su cuerpo, excepto alrededor de la boca y de la nariz y excepto en el área del pañal?

“**Resfriado**” también se informó cuando los padres respondieron positivamente en respuesta a la pregunta: ¿Ha presentado episodios de estornudos, tos moquillo nasal como agua, con o sin fiebre?

“**Comida rápida**” se ha considerado que la madre había tomado comida rápida durante la gestación cuando respondió que había ingerido **más de tres veces a la**

semana: Pizzas precocinadas, platos precocinados, hamburguesas en burgers, perritos o frituras precocinadas (croquetas, palitos, merluza etc.).

El concepto de “dieta mediterránea” es variable, en muchos casos y según zonas geográficas hay pequeñas diferencias, y se considera una práctica, un hábito, más que una medición estricta de determinados nutrientes.

En general se considera dieta mediterránea cuando: los hidratos de carbono, provienen en su mayoría del pan y la pasta, las grasas monoinsaturadas son aportados por el aceite de oliva, las fibras se adquieren de la toma de de hortalizas, frutas, legumbres y cereales, los antioxidantes provienen de frutas, frutos secos, verduras y legumbres, las proteínas son obtenidas del pescado, las aves de corral, los lácteos y los huevos y el consumo de vino es moderado y acompaña a la comida. La ingesta de carnes y grasas animales es reducida, lo que la hace una dieta baja en grasas saturadas.

Aunque la encuesta utilizada no está específicamente diseñada para valorar si ha consumido la madre dieta mediterránea durante la gestación, se ha considerado que lo hizo cuando contestó a la pregunta sobre alimentación:

“Dieta mediterránea”: *“Toma aceite de oliva y pescado blanco o azul tres o mas veces a la semana y fruta/zumo tres o mas veces a la semana y verdura fresca tres o mas veces a la semana o ensalada tres o mas veces a la semana o verdura cocinada tres o mas veces a la semana y legumbres tres o mas veces a la semana o cereales (pan) tres o mas veces a la semana o pasta tres o mas veces a la semana y huevos dos o mas veces a la semana y leche o yogurt tres o mas veces a la semana”.*

No se ha considerado la ingesta de alcohol ya que se trataba de una pregunta sobre alimentación durante el embarazo.

5.4 Variables.

La variable principal del estudio fue la presencia o ausencia de sibilancias durante el primer año de la vida. Las sibilancias, SR y SG se han utilizado como variable dependiente en el estudio de asociación.

Se han recogido además variables relacionadas con la gravedad de esas sibilancias, como número de episodios, gravedad, edad de comienzo, relación con ejercicio, risa o llanto, si afectan a la alimentación o el sueño del niño o las actividades de los padres, si ha modificado la vida familiar, tratamientos recibidos, visitas a urgencias, diagnóstico de asma, relación con neumonías o eccemas.

También fueron valorados marcadores o factores de riesgo o protectores que podrían estar relacionadas con las sibilancias, como sexo, peso y talla al nacimiento y al año de vida, raza o etnia, lugar de nacimiento, tabaquismo materno durante la gestación y materno o familiar posterior, antecedentes familiares de asma o enfermedades alérgicas, historia familiar de eccema, lactancia materna, asistencia a guardería, número de hermanos y personas que conviven en la misma casa, presencia de mascotas en la casa al nacer el niño y/o posteriormente, nivel de educación de los padres o características de la vivienda tales como presencia de moqueta, o humedad. La relación de todas las variables se recoge en el Anexo 1.

5.5. Análisis de los datos:

Los cuestionarios fueron leídos por un scanner (Fujitsu M4097D) usando el programa de reconocimiento de marcas Remark Office OMR v6 (Principia products, Paoli, PA, USA).

5.5.1 Análisis descriptivo univariante.

Para el estudio descriptivo de las variables cualitativas se han obtenido frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas, media y error estándar.

5.5.2 Análisis bivariante

La significación estadística para la asociación de variables cualitativas se ha contrastado con el test Chi-cuadrado y OR.

Para evaluar la relación entre variables cualitativas y cuantitativas se ha utilizado el test T de student y/o ANOVA según procede; se declaró significación para un p-valor

menor de 0,05. Para los cálculos se ha utilizado el programa estadístico SPSS v.16. Se ha calculado el Odds Ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza y p-valores con una aplicación desarrollada en Microsoft Excel 2007.

5.5.3. Análisis multivariante.

Una vez detectadas las variables relacionadas de forma significativa con la presencia de SR, (p-valor <0.05), utilizando modelos de regresión logística univariantes, se ha construido un modelo multivariante de regresión logística múltiple, considerando todas esas variables, el cual nos ha permitido estimar la probabilidad de aparición de SR y cuantificar la aportación de cada variable en presencia de las demás.

El método de estimación de los coeficientes del modelo es el método de máxima verosimilitud y el método de selección de las variables es el método paso a paso implementado en el SPSS.

La bondad del modelo se evalúa cuantificando su sensibilidad, su especificidad, los falsos negativos y falsos positivos que proporciona, su valor predictivo positivo y su valor predictivo negativo.

Los resultados se sintetizan en forma de árboles de clasificación contruidos a partir de las probabilidades estimadas con el modelo.

5.6 Aprobación ética.

Se solicitó a los padres consentimiento informado antes de incluir al niño en el estudio. Anexo 3.

El estudio ha sido aprobado por el “Comité de Ética” del área de Salamanca. Anexo 4.

5.7. Financiación

El proyecto ha sido financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, Dirección General de Desarrollo Sanitario, en el marco de ayudas a “Proyectos de

Investigación en Biomedicina, Biotecnología, y Ciencias de la Salud a desarrollar en las Gerencias de Atención Primaria”. GRS 287BA/08.

Beca concedida por la Fundación Ernesto Sánchez-Villares de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León.

IIIª Beca MSD de “Investigación en Patología Respiratoria Infantil.

6. RESULTADOS



6. RESULTADOS

La presentación de los resultados se ha realizado mediante tablas precedidas de la explicación de los datos recogidos y mediante figuras o en su caso fórmulas, para facilitar una mejor comprensión visual de los datos aportados.

6.1. Datos descriptivos de la muestra.

Los datos descriptivos de la muestra estudiada se expresan en las tablas 2 a 6.

6.1.1. Antecedentes personales

En total fueron estudiados 1164 niños, 603 hombres (51,8%) y 561 mujeres (48,2%) con un peso medio al nacimiento de 4,03 Kg. (DE: 0,77) y talla de 49,48 cm. (DE: 3,46). Del conjunto, 1131 niños (97,2%) fueron de raza blanca, 9 india hispanoamericana, 15 de etnia gitana, 7 subsaharianos y 2 de otras razas. Solamente un niño había nacido fuera de España. El lugar de nacimiento de los padres fue en un 94,4 % y 94,3% padre/madre respectivamente en España. Tabla 2. La edad media de las madres al nacimiento del hijo estudiado fue de 33,64 años (DE: 4,61).

Con respecto al peso de recién nacido (PRN), 648 niños, el 59,1% pesaron entre 2.500 y 3.499 gr., solamente 53 pesaron al nacer menos de 2.000 gr, y de ellos 13 menos 1.500 gr. Tabla 2.

El 54.5% de los niños de la muestra no tenían hermanos en el momento del estudio y solamente 17 de los 1.164 niños tenían más de 2 hermanos. Tabla 2.

Recibieron más de 3 meses de lactancia materna exclusiva (LME) 602 niños (57,1 %). Asistieron a la guardería, al menos temporalmente 325 (27,9 %). El 25 % de los niños estudiados presentaron su primer episodio de resfriado en los tres primeros meses de vida y 151 niños (13,0 %) habían sido diagnosticados de eccema por su médico mientras que tan solo 13 niños han sido diagnosticados de asma. Tabla 2.

Tabla 2. Resultados descriptivos de la muestra. Antecedentes Personales.

	n	%
Niños estudiados	1164	100
Niños que han presentado sibilancias	369	31.7
Niños que han presentado sibilancias recurrentes (SR)	136	11.6
Niños que han presentado sibilancias graves (SG)	124	10.6
Antecedentes personales		
Sexo masculino	603	51.8
Raza		
Blanca	1131	97.2
India hispanoamericana	9	0.8
Etnia gitana	15	1.3
Subsaharianos	7	0.6
Otros	2	0.2
Niños nacidos en España	1163	99.9
Padres nacidos en España	1098	94.4
Madres nacidas en España	1096	94.3
Peso Recién Nacido		
PRN<1.500 gr.	13	1.1
PRN 1.500 a 1999 gr.	40	3.5
PRN 2000 a 2499 gr.	130	11.2
PRN 2500 a 3499 gr.	684	59.1
PRN> 3500 gr.	289	25.0
Número de hermanos		
No hermanos	634	54.5
1	447	38.4
2	66	5.6
>2	17	1.5
Otros factores		
Lactancia Materna Exclusiva \leq 3 meses	562	48.3
Asistencia a guardería	325	27.9
Primer resfriado \leq 3 meses	303	25%
Todas las dosis de vacuna para la edad	1158	99.5
Eczema en el niño	151	13.0
Diagnosticado de neumonía o bronconeumonía	55	4.7
Ingresado por neumonía o bronconeumonía	7	0.6

El 99,5 % de los niños habían sido vacunados de manera correcta presentando un calendario vacunal completo. Fueron diagnosticados de neumonía o bronconeumonía 55 niños (4,7 %) de la muestra y solamente en siete casos precisaron ingreso. Tabla2.

En la Figura 4 se recoge el número de episodios de sibilancias que han presentado los niños estudiados en su primer año de vida.

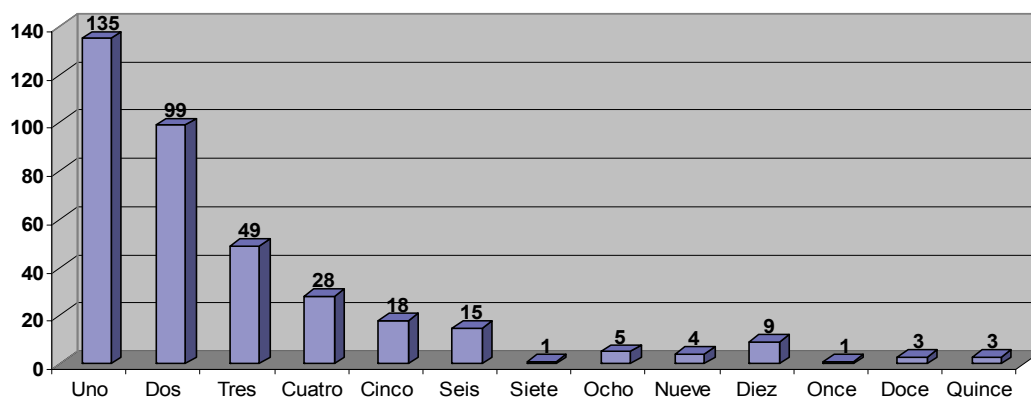


Figura 4. Número de episodios de sibilancias.

6.1.2. Antecedentes familiares.

Habían sido diagnosticadas de asma 66 madres, (5,7%); 163 madres presentaban antecedentes de rinitis (14 %) y 100 (8,6 %) manifestaron haber presentado eccema. Se realizaron estudios alérgicos en 164 padres (14,1%), 194 madres (16,7%), y 51 hermanos (4,4%). Tabla 3.

Casi el 50%, 576 madres tenían estudios universitarios y solamente 53 madres habían recibido estudios básicos (8 años o menos). Tabla 3.

La ocupación más frecuente de los padres, el 35,5% es trabajador manual cualificado, solamente 132 (11,3%) contestan que su trabajo es de directivo, administrador o licenciado. Por el contrario las madres, que 576 (49,6%) (Tabla 3) responden que tienen estudios universitarios, 183 (15,7%) responden que su trabajo es directiva, administradora o licenciada, la mayoría 357 (30,6%) no realizan en el momento de la encuesta trabajo fuera de casa.

En las figuras 5 y 6 se muestran la ocupación del padre y de la madre.

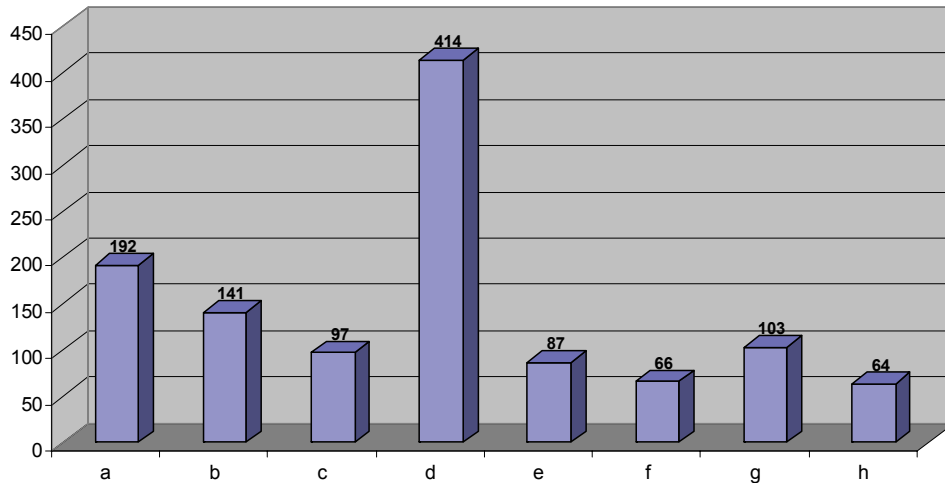


Figura 5: Ocupación del padre. a: Directivos, administradores, licenciados. b: Técnicos medios, diplomados, otros directivos medios. c: Cuadros intermedios, administrativos. d: Trabajadores manuales cualificados. e: Trabajadores manuales semicualificados. f: Trabajadores manuales no cualificados. g: Otros casos mal especificados. h: Actualmente no trabaja fuera de casa.

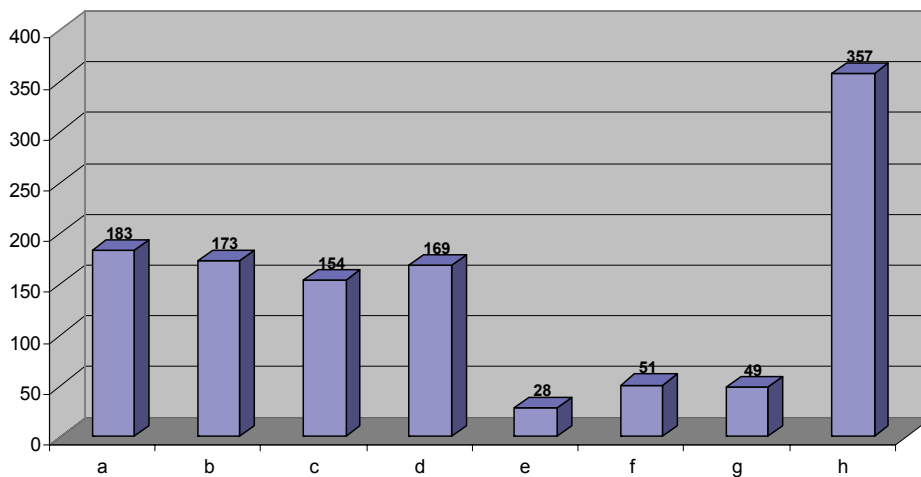


Figura 6: Ocupación de la madre. a: Directivos, administradores, licenciados. b: Técnicos medios, diplomados, otros directivos medios. c: Cuadros intermedios, administrativos. d: Trabajadores manuales cualificados. e: Trabajadores manuales semicualificados. f: Trabajadores manuales no cualificados. g: Otros casos mal especificados. h: Actualmente no trabaja fuera de casa.

El 60 % de las madres estudiadas no tomó anticonceptivos orales hormonales nunca, 63 madres (5,4 %) los tomaron menos de un año y 121 (10,4 %) los utilizaron durante más de 6 años. Tabla 3.

Tabla 3. Resultados descriptivos de la muestra. Antecedentes familiares

	n	%
Antecedentes familiares		
Antecedentes de asma		
Padre	42	3.6
Madre	66	5.7
Hermanos	27	2,3
Antecedentes de rinitis		
Padre	163	14.0
Madre	163	14.0
Hermanos	26	2.2
Antecedentes de eczema		
Padre	68	5.8
Madre	100	8.6
Hermanos	87	7.5
Estudios alérgicos realizados		
Padre	164	14.1
Madre	194	16.7
Hermanos	51	4.4
Estudios de la madre		
Básicos 8 años o menos	53	4.6
Secundaria incompleta (9 - 11 años)	77	6.6
Secundaria completa y superior (≥ 12 años)	456	39.2
Universitarios	576	49.6
Anticonceptivos previos al embarazo		
Nunca	639	54.9
Menos de 1 año	63	5.4
De uno a 3 años	200	17.2
De 4 a 6 años	141	12.1
Más de 6 años	121	10.4

Con respecto al consumo de bebidas alcohólicas durante el embarazo, la inmensa mayoría de las madres no las ingirieron o lo hicieron de una forma muy ocasional, solamente en 6 casos (0,5%), reconocieron un consumo de 1-2 veces por semana y 4 madres (0,3%) las consumieron 3 o más veces por semana. Tabla 4.

Reconocieron haber fumado a lo largo de la gestación 158 madres, aunque el numero aumentó tras el parto a 228, casi el 20% de la muestra y llegó al 30% de los padres. Tabla 4.

Tabla 4. Resultados descriptivos de la muestra. Embarazo y parto

	n	%
Paracetamol durante el embarazo		
Nunca o < 1 vez al mes	979	84.1
De 1 a 4 veces al mes	165	14.2
Más de 1 vez a la semana	20	1.7
Causa de la toma de Paracetamol		
Cefalea/migraña	427	36.7
Fiebre	134	11.5
Dolor muscular	88	7.6
Otras causas	157	13.5
Bebidas alcohólicas en el embarazo		
Nunca / ocasionalmente	1146	98.5
1-2 veces por semana	6	0.5
3 o más veces por semana	4	0.3
Tabaquismo		
Durante el embarazo	158	13.6
Primer trimestre	137	11.8
Segundo trimestre	117	10.1
Tercer trimestre	106	9.1
Madre post parto	228	19.6
Padre post parto	355	30.5
Comida rápida en el embarazo *		
Nunca / ocasionalmente	681	58.5
1-2 veces por semana	424	36.4
3 o más veces por semana	59	5.1
Dieta mediterránea en el embarazo *		
No	515	44.2
Si	649	55.8

* Ver texto en material y métodos.

Tomaron paracetamol de una a cuatro veces al mes durante la gestación 165 madres (14,2%), y solamente 20 (1,7 %) lo utilizó más de una vez a la semana. El resto no lo tomó durante el embarazo o lo ingirió menos de una vez al mes. Tabla 4.

El 36,7 % de las madres que tomaron paracetamol informaron haberlo ingerido por cefalea o migraña. Las causas por las que tomaron paracetamol, se recogen en la Figura 7.

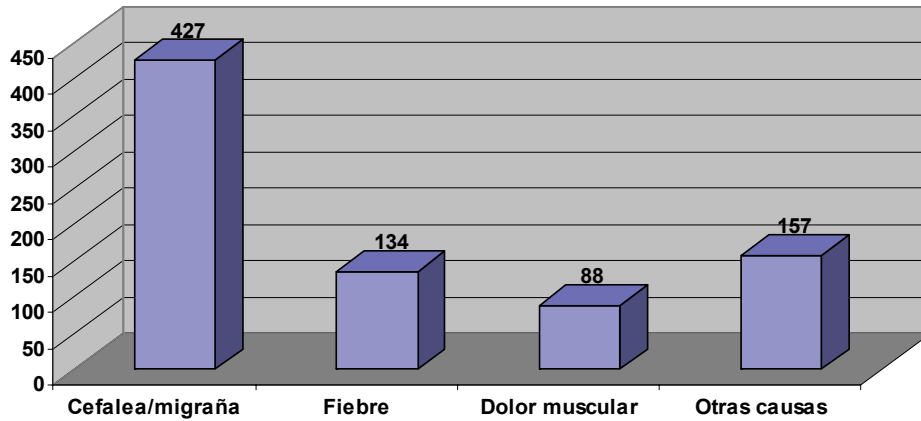


Figura 7. Causas de la toma de paracetamol.

En la muestra estudiada 424 madres (36,4 %) reconocen haber ingerido comida rápida una ó dos veces por semana durante la gestación y 59 (5,1 %) casos han utilizado este tipo de dieta tres o más veces por semana. Figura 8. Por el contrario 649 (55,8 %) madres afirman que siguen dieta mediterránea sin consumo de alcohol durante el embarazo. Figura 9.

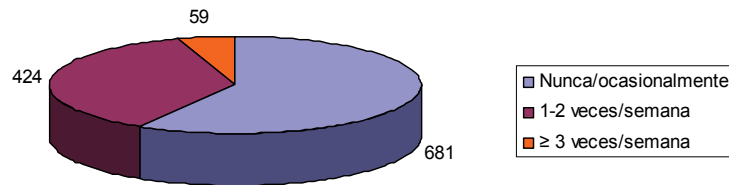


Figura 8. Comida rápida durante la gestación.

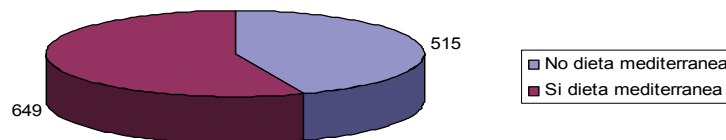


Figura 9. Comida con dieta mediterránea durante la gestación.

6.1.3. Antecedentes perinatales.

Los problemas o enfermedades referidos con más frecuencia durante el embarazo y el parto fueron la cesárea que precisaron 426 madres (36,6 % de la población estudiada), seguido de infecciones que presentaron 259 mujeres (22,3 %), amenaza de aborto con 148 casos (12,7 %) y vuelta de cordón en el momento del nacimiento del niño 133 casos (11,4%), por el contrario solo en 7 casos (0,6 %) refieren las madres traumas obstétricos. Tabla 5.

Tabla 5. Antecedentes perinatales

Antecedentes perinatales		
Hipertensión	111	9.5
Amenaza de aborto	148	12.7
Infecciones	259	22.3
Diabetes gestacional	74	6.4
Mala presentación	61	5.2
Rotura prematura de aguas	86	7.4
Problemas de la placenta	51	4.4
Sufrimiento fetal. Hipoxia	62	5.3
Prematuridad	106	9.1
Vueltas de cordón	133	11.4
Trauma obstétrico en el niño	7	0.6
Forceps, ventosa	74	6.4
Cesárea	426	36.6

6.1.4. Factores ambientales.

El 10,9 % de los domicilios de los niños estudiados disponían de aire acondicionado, En un 7% se detectó humedad en el domicilio y tan solo el 2,1 % tenían moqueta. En el 8,7 % de los casos los padres contestaron que vivían en una zona contaminada.

Hubo pocas diferencias entre el número de mascotas en el domicilio al nacer el niño y después del parto, disminuyó el número de perros pero aumentaron considerablemente el número de aves como mascotas tras el parto. Tabla 6.

Tabla 6. Resultados descriptivos de la muestra. Factores ambientales.

	n	%
Factores ambientales		
Aire acondicionado en la vivienda	127	10.9
Humedad en la vivienda	82	7.0
Moqueta en la vivienda	24	2.1
Contaminación atmosférica	101	8.7
Mascotas en casa al nacer el niño		
Perro	122	10.5
Gato	34	2.9
Conejo/hamster	18	1.5
Aves	56	4.8
Otras	18	1.5
Mascotas en casa tras el nacimiento		
Perro	105	9.0
Gato	34	2.9
Conejo/hamster	21	1.8
Aves	78	6.7
Otras	33	2.8

La mascota más habitual que había en las casas de los niños estudiados fue el perro, tanto al nacer el niño como posteriormente, seguido en frecuencia por las aves, gatos y conejo o hamster. Figura 10.

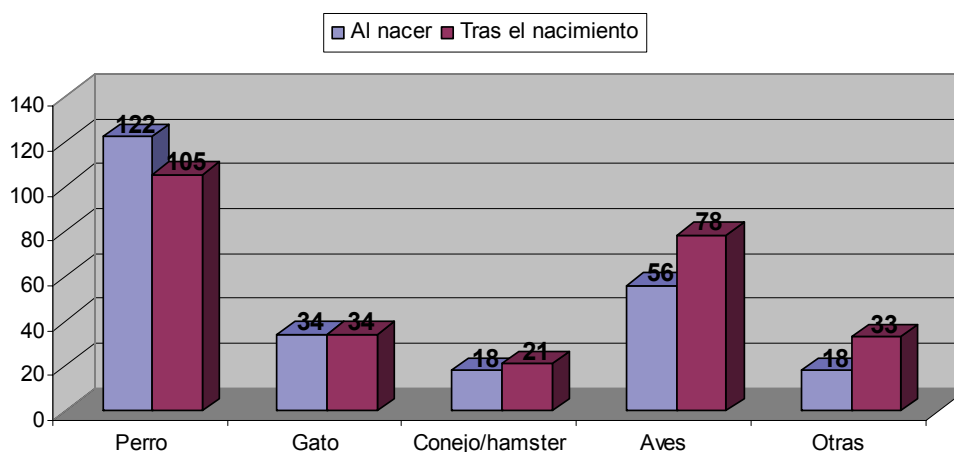


Figura 10. Mascotas en casa al nacer el niño y tras el nacimiento.

6.2. Datos descriptivos de los niños que han presentado sibilancias

De los 1164 niños estudiados, 369 (31,70 %) presentaron sibilancias al menos una vez durante su primer año de vida. En 136 casos, el 11,6 % de la muestra y el 36,8 % de los que presentaron sibilancias, fueron recurrentes y 124 niños, es decir el 10,6 % de la muestra y el 33,6 % de los que presentaron sibilancias fueron graves. Del total de niños con sibilancias, 200 (54,2 %) fueron varones. En el 43,6 % de los casos se vio afectada su alimentación y en el 40,9 % de los casos, los padres reconocen que los procesos con sibilancias limitan sus actividades, viéndose modificada la vida familiar en el 24,7 % de los casos. Tabla 7.

Tabla 7. Resultados descriptivos del grupo de niños que ha presentado sibilancias

SIBILANCIAS	n	%	% Muestra completa
Niños que han presentado sibilancias	369	100	31,7
Niños que han presentado sibilancias recurrentes (SR)	136	36.8	11,6
Niños que han presentado sibilancias graves (SG)	124	33.6	10.6
Sibilancias que afectan a la alimentación del niño	161	43.6	13.8
Sibilancias que limitan la actividad de los padres	151	40.9	12.9
Sibilancias que modifican la vida familiar	91	24.7	7.8
Primer episodio de Sibilancias < 3 meses	52	14.1	4.4
Han acudido a los servicios de Urgencias	172	46.6	14.7
Han sido hospitalizados por episodios de sibilancias	38	10.3	3.2
Han sido diagnosticados de Asma por su pediatra	13	3.5	1.1
Las sibilancias suelen comenzar con un resfriado normal	318	86.2	27.3
Las sibilancias comienzan o empeoran al gatear, llorar o reír	99	26.8	8.5
Interrupciones nocturnas del sueño			
Raras veces (< 1 vez al mes)	143	38.8	12.2
Algunas veces (algunas semanas en algunos meses)	130	35.2	11.1
Frecuentemente (2 o más veces por semana, casi todos los meses)	23	6.2	1.9
Nunca	71	19.2	6.1
Tratamiento			
β_2 inhalados de acción corta	282	76.4	24,2
Corticoides inhalados	100	27.1	8.5
Antileucotrienos	57	15.4	4.8
Ketotifeno	15	4.1	1.2
Antileucotrienos + ketotifeno	13	3.5	1.1

En 52 casos (14,1 %) el primer episodio de sibilancias lo han presentado en los 3 primeros meses de vida del niño. Tabla 7.

Aunque en el 80 % de los casos se han producido interrupciones nocturnas del sueño, solamente en 23 casos (6,2 %) se producen frecuentemente. Fueron ingresados por episodios de sibilancias 38 niños (10,3 %), aunque 172, (46,6 %) acudieron en algún momento al servicio de urgencias por las sibilancias. Tabla 7.

En el 86,2% de los casos, las sibilancias se inician con un resfriado normal, en el 26,8 % empeoran al gatear, llorar o reír y solamente 13 niños (3,5 % de los niños que han presentado sibilancias y el 1,1 % de la muestra total) han sido diagnosticados de asma por sus pediatras. Tabla 7.

En la Figura 11 se observa como tres de cada cuatro niños que han presentado sibilancias, han recibido como tratamiento β_2 inhalados de acción corta.

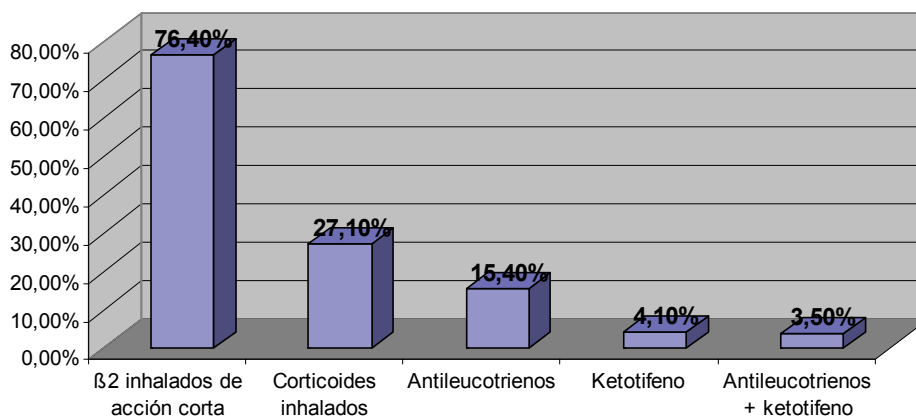


Figura 11. Fármacos utilizados en niños que han presentado sibilancias.

La utilización de medicación, sobre todo aquella que se maneja para el tratamiento de mantenimiento de niños que presentaron sibilancias recurrentes/asma, difiere de los resultados obtenidos cuando se describe para toda la muestra que ha presentado sibilancias (tabla 7), en la tabla 8 se expresan los resultados obtenidos al estudiar la medicación utilizada en los 136 casos de niños que han presentado

sibilancias recurrentes, por el contrario la medicación de rescate: β_2 inhalados de acción corta presenta menor variación.

Tabla 8. Medicación utilizada en niños que han presentado sibilancias recurrentes.

SIBILANCIAS RECURRENTE	n	%
Niños que han presentado Sibilancias Recurrentes	136	100
β_2 inhalados de acción corta	112	82,40%
Corticoides inhalados	56	41,50%
Antileucotrienos	44	32,40%
Ketotifeno	7	5,10%
Antileucotrienos + ketotifeno	6	4,40%

En la figura 12 se observa como a 4 de cada 10 niños que presentaron sibilancias recurrentes se les indicó como tratamiento de base Corticoides inhalados y a 3 de cada 10 niños Antileucotrienos. Apenas se utilizaron Ketotifeno y Antileucotrienos + Ketotifeno.

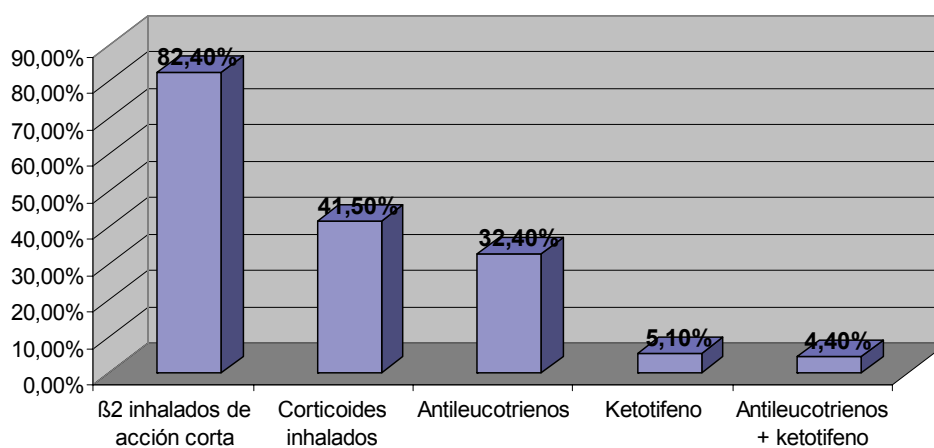


Figura 12. Fármacos utilizados en niños que han presentado sibilancias recurrentes.

6.3. Estudios bivariantes.

6.3.1. Niños que han presentado sibilancias.

Han presentado sibilancias 369 niños. En las tablas 9 al 13 se expresan los resultados de los factores de riesgo estudiados en los niños que han presentado sibilancias al menos una vez durante su primer año de vida con el Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95 %. En color marrón factores de riesgo y verde los considerados protectores.

No se ha encontrado asociación con el sexo del niño ni el peso al nacer, tampoco cuando se relaciona presencia de sibilancias con el número de hermanos. Por el contrario si se ha encontrado relación estadísticamente significativa, presentando más episodios de sibilancias, aquellos que recibieron LME 3 meses o menos OR: 1.44 (1.12-1.85), los niños que asistieron a guardería, OR: 1.73 (1.32-2.36), que sufrieron su primer episodio de resfriado en los 3 primeros meses de vida OR: 1.51 (1.18-1.95) o que fueron diagnosticados de eczema OR: 2.66 (1.88-3.76). Tabla 9.

Tabla 9. Factores de riesgo de niños con Sibilancias, Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Antecedentes personales.

	n	%	O R	IC del 95% OR
Sexo Varón	200	54.2	1.15	0.69 ; 1.47
Peso Recién Nacido				
PRN 2500 a 3499 gr.			1	Referencia
PRN ≤ 2499 gr.	51	13,8	0.87	0.60 ; 1.24
PRN > 3500 gr.	104	28.2	1.26	0.94 ; 1.68
Número de hermanos				
No hermanos			1	Referencia
1	175	47.4	1.54	1.49 ; 2.52
2	34	9.2	3.20	1.91 ; 5.36
>2	2	0.5	-	-
Lactancia Materna Exclusiva ≤ 3 meses	197	53.4	1.44	1.12 ; 1.85
Asistencia a guardería	132	35.8	1.73	1.32 ; 2.26
Primer resfriado ≤ 3 meses	164	44.4	1.51	1.18; 1.95
Eczema en el niño	78	21.1	2.66	1.88 ; 3.76

No se ha detectado asociación estadísticamente significativa con padres y hermanos con antecedentes de asma o rinitis, pero si en los 37 casos de niños cuyos hermanos habían sido diagnosticados de eczema OR: 1.65 (1.06-2.58), también con madres que habían estudiado al menos 12 años y recibieron enseñanza secundaria completa o superior OR: 0.09 (0.05-0.16), pero en este caso como factor protector, ya que sus hijos presentaron menos episodios de sibilancias. Tabla 10.

Tabla 10. Factores de riesgo de niños con Sibilancias, Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Antecedentes familiares.

	n	%	OR	IC del 95% OR
Antecedentes familiares				
Antecedentes de asma				
Padre	6	1.6	0.35	0.15 ; 0.83
Madre	28	7.6	1.64	0.99 ; 2.10
Hermanos	3	0.8	-	-
Antecedentes de rinitis				
Padre	48	13.0	0.88	0.62 ; 1.27
Madre	42	11.4	0.71	0.49 ; 1.04
Hermanos	5	1.4	0.51	0.19 ; 1.35
Antecedentes de eczema				
Padre	27	7.3	1.45	0.88 ; 2.40
Madre	38	10.3	1.35	0.89 ; 2.70
Hermanos	37	10.0	1.65	1.06 ; 2.58
Estudios de la madre				
Básicos o secundaria incompleta (≤ 11 años)			1	Referencia
Secundaria completa y superior (≥ 12 años)	151	40.9	0.09	0.05 ; 0.16
Universitarios	171	46.3	0.75	0.50 ; 1.11
Anticonceptivos previos al embarazo				
Nunca			1	Referencia
Menos de 1 año	29	7.9	1.97	1.17;3.33
De uno a 3 años	56	15.2	0.90	0.63 ; 1.28
De 4 a 6 años	54	14.6	1.43	0.98 ; 2.10
Más de 6 años	37	10.0	1.02	0.67 ; 1.55

También se ha encontrado asociación entre aquellas madres que tomaron anticonceptivos hormonales menos de un año y sibilancias en sus hijos menores de un año OR: 1.97 (1.17-3.33). Tabla 10.

No se ha detectado asociación con la toma de paracetamol durante el embarazo, ni con el tabaquismo de los padres, salvo que fuera materno y durante el tercer trimestre de la gestación OR: 1.74 (1.16-2.72). Tabla 11.

Los hijos de madres que tomaron comida rápida 3 o más veces a la semana durante el embarazo presentaron más sibilancias OR: 2.35 (2.38-4.02). Por el contrario, cuando las madres utilizaban habitualmente dieta mediterránea sus hijos presentaron menos sibilancias OR: 0.71 (0.55-0.90). Tabla 11.

Tabla 11. Factores de riesgo de niños con Sibilancias, Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Embarazo.

	n	%	O R	IC del 95% OR
Paracetamol durante el embarazo				
Nunca o < 1 vez al mes			1	Referencia
De 1 a 4 veces al mes	55	14.9	1.09	0.77 ; 1.55
Más de 1 vez a la semana	7	1.9	1.18	0.47 ; 2.98
Tabaquismo				
No fumó la madre durante la gestación			1	Referencia
Si fumó la madre durante la gestación	52	14.1	1.02	0.75 ; 1.52
Primer trimestre	44	11.9	1.02	0.70 ; 1.48
Segundo trimestre	43	11.7	1.28	0.86 ; 1.91
Tercer trimestre	46	12.5	1.74	1.16 ; 2.62
Madre después del parto	78	21.1	1.15	0.84 ; 1.56
Padre después del parto	126	34.4	1.29	0.99 ; 1.68
Comida rápida durante el embarazo				
Nunca/ocasionalmente			1	Referencia
1-2 veces por semana	120	32.5	0.84	0.64 ; 1.09
3 o más veces por semana	31	8.4	2.35	1.38 ; 4.02
Madre realiza dieta mediterránea durante el embarazo				
No			1	Referencia
Si	184	49.9	0.71*	0.55 ; 0.90

Al estudiar factores perinatales como hipertensión, diabetes gestacional, amenaza de aborto, infecciones, mala presentación, vuelta de cordón, problemas de la placenta, sufrimiento fetal, hipoxia, prematuridad, trauma obstétrico o la utilización de forceps o ventosa no hemos encontrado asociación, pero si ha habido relación estadísticamente significativa con la rotura prematura de aguas OR:1.88 (1.20-2.93) y

con el nacimiento por cesárea OR: 1.42 (1.10-1.83), en ambos casos como factores de riesgo, hay mas niños que presentan sibilancias. Tabla 12.

Tabla 12. Factores de riesgo de niños con Sibilancias, Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Factores perinatales.

	n	%	O R	IC del 95% OR
Factores perinatales				
Ninguno			1	Referencia
Hipertensión	44	12.0	1.48	0.99 ; 2.21
Amenaza de aborto	56	15.2	1.37	0.96 ; 1.95
Infecciones	82	22.2	1.0	0.74 ; 1.34
Diabetes gestacional	22	6.0	0.90	0.54 ; 1.51
Mala presentación	16	4.3	0.75	0.42 ; 1,35
Rotura prematura de aguas	39	10.6	1.88	1.20 ; 2.93
Problemas de la placenta	16	4.3	0.98	0.54 ; 1.80
Sufrimiento fetal. Hipoxia	17	4.6	0.80	0.45 ; 1.42
Prematuridad	37	10.0	1.17	0.77 ; 1.78
Vueltas de cordón	39	10.6	0.88	0.59 ; 1.3
Trauma obstétrico en el niño	3	0.8	-	-
Forceps, ventosa	16	4.3	0.58	0.33 ; 1.02
Cesárea	156	42.3	1.42	1.10 ; 1.83

Cuando se estudian factores ambientales se observa asociación significativa con la humedad en la vivienda OR: 1.66 (1.05-2.63) y que el aire acondicionado puede actuar como factor protector OR: 0.64 (0.41-0.98). Tabla 13.

Los niños de las familias que tenían como mascotas conejo/hamster en el momento del nacimiento OR: 4.42 (1.65-11.90) o posteriormente OR 5.57 (2.14-14.48) han presentado significativamente más sibilancias. Tabla 13.

Se ha encontrado también asociación estadísticamente significativa con la presencia de perro OR: 0.58 (0.36-0.93) y de gato OR: 0.36 (0,14-0.94) en la vivienda habitual tras el nacimiento del niño, pero el número de familias con estas mascotas que sus hijos presentaban sibilancias ha sido escaso. Tabla 13.

Tabla 13. Factores de riesgo de niños con Sibilancias, Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Factores ambientales.

	n	%	OR	IC del 95% OR
Factores ambientales				
Contaminación	24	6.5	0.65	0.40 ; 1.05
Humedad en la casa	35	9.5	1.66	1.05 ; 2.63
Aire acondicionado	30	8.1	0.64	0.41 ; 0.98
Moqueta en la vivienda	1	0.3	-	-
Mascotas en casa al nacer el niño				
No mascotas			1	Referencia
Perro	38	10.3	0.97	0.65 ; 1.46
Gato	7	1.9	0.55	0.24 ; 1.27
Conejo/hamster	12	3.3	4.42	1.65; 11.90
Aves	21	5.7	1.31	0.75 ; 2.28
Otras	9	2.4	2.18	0.86 ; 5.55
Mascotas en casa después del nacimiento				
No mascota			1	Referencia
Perro	23	6.2	0.58	0.36 ; 0.93
Gato	5	1.4	0.36	0.14 ; 0.94
Conejo/hamster	15	4.1	5.57	2.14;14.48
Aves	26	7.0	1.08	0.66 ; 1.76
Otras	12	3.3	1.24	0.60 ; 2.55

6.3.2. Niños con sibilancias recurrentes.

En el estudio se han considerado sibilancias recurrentes cuando han presentado tres o más episodios de sibilancias durante el primer año de vida. Tal circunstancia se observó en 136 niños.

En las tablas 14 al 18 se expresan los resultados de los factores de riesgo estudiados en los niños que han presentado SR durante su primer año de vida con el Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95 %. En color marrón factores de riesgo y verde los considerados protectores.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en aquellos niños con sibilancias recurrentes dependiendo del sexo. El 12,4 % de los varones presentaron sibilancias recurrentes frente al 10,8 % de las niñas. Pero si se ha encontrado asociación con el peso al nacimiento, niños con PRN menor de 2.500 gr. han presentado menos SR. Tabla 14.

Tabla 14. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Recurrentes (SR), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%.

	n	%	O R	IC del 95% OR
Sexo Varón	75	55.1	1.14	0.83 ; 1.57
Peso Recién Nacido				
PRN 2500 a 3499 gr.			1	Referencia
PRN ≤ 2499 gr.	11	8.0	0.41	0.21 ; 0.78
PRN > 3500 gr.	31	22.8	0.79	0.50 ; 1.18
Número de hermanos				
No hermanos			1	Referencia
1	57	41.9	1.16	0.80 ; 1.68
2	8	5.9	1.09	0.50 ; 2.38
>2	0	0	-	-
Lactancia Materna Exclusiva ≤ 3 meses	69	50.7	1.53	1.12 ; 2.10
Asistencia a guardería	61	44.9	2.09	1.53 ; 2.86
Primer resfriado ≤ 3 meses	57	41.9	1.19	0.87 ; 1.64
Eczema en el niño	39	28.7	2.69	1.93 ; 3.74

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas con respecto a SR en aquellos niños que tuvieron LME 3 o menos meses OR: 1.53 (1.12-2.10), así los niños que recibieron LME más de 3 meses presentaron SR el 9,6 %, frente a los niños que recibieron LME 3 o menos meses que presentaron SR en el 14,7 % de los casos.

De los 325 niños que asistieron a guardería durante su primer año de vida, 61 (18,7 %) presentaron SR, frente al 10,1 % que padecieron SR y no habían ido a guardería. OR: 2.09 (1.53-2.86). Tabla 14.

Los niños que presentaron eczema durante el primer año de vida padecieron sibilancias recurrentes el 25,8 % frente al 9,5% de los que no tuvieron eczema. OR: 2,69 (1,93-3,74). Tabla 14.

Se han observado diferencias estadísticamente significativas cuando se ha relacionado SR con niños cuyas madres son asmáticas. De las 66 madres de la muestra diagnosticadas de asma, 14 han tenido hijos que han presentado SR, lo que representa el 21,2 %, frente al 11,1 % de los niños con madres no asmáticas OR: 1.91 (1.16-3.13),

por el contrario no se ha detectado asociación con antecedentes de asma en el padre o los hermanos, rinitis ni eczema en ambos padres o hermanos. Tabla 15.

No se ha detectado relación significativa con los estudios realizados por la madre. Tabla 15.

Tabla 15. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Recurrentes (SR), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Antecedentes familiares.

	n	%	O R	IC del 95% OR
Antecedentes familiares				
Antecedentes de asma				
Padre	1	0.7	-	-
Madre	14	10.3	1.91	1.16 ; 3.13
Hermanos	0	0	-	-
Antecedentes de rinitis				
Padre	16	11.8	0.82	0.50 ; 1.34
Madre	20	14.7	1.06	0.67 ; 1.65
Hermanos	4	2.9	1.32	0.53 ; 3.30
Antecedentes de eczema				
Padre	9	6.6	1.14	0.61 ; 2.14
Madre	7	5.1	0.58	0.28 ; 1.20
Hermanos	13	9.6	1.31	0.77 ; 2.21
Estudios de la madre				
Básicos o secundaria incompleta (≤ 11 años)			1	Referencia
Secundaria completa y superior (≥ 12 años)	63	46.3	1.14	0.64 ; 2.05
Universitarios	57	41.9	0.78	0.58 ; 1.31
Anticonceptivos previos al embarazo				
Nunca			1	Referencia
Menos de 1 año	6	4.4	0.87	0.36 ; 2.09
De uno a 3 años	28	20.6	1.34	0.84 ; 2.15
De 4 a 6 años	15	11.0	0.98	0.54 ; 1.78
Más de 6 años	18	13.2	1.44	0.82 ; 2.53

No se ha observado significación estadística con la toma previa de anticonceptivos por la madre y sibilancias recurrentes en niños, así el 12,7 % de los niños cuyas madres habían tomado anticonceptivos presentaron SR, frente al 10,7 % de los niños cuyas madres no los habían tomado. Tabla 15.

A pesar de que los hijos de madres que habían tomado paracetamol de 1 a 4 veces durante la gestación presentaron más sibilancias recurrentes, no se detectó asociación estadísticamente significativa. Los niños menores de un año, cuyas madres

tomaron paracetamol de 1 a 4 veces al mes durante la gestación presentaron SR el 14,5 %, frente a los niños cuyas madres no tomaron paracetamol que presentaron SR el 11,2 %. OR: 1,33 (0,83-2,14). Tabla 16.

Las madres que reconocieron haber fumado durante el embarazo fueron 158, lo que representa el 13,6 % de la muestra estudiada. Presentaron SR el 13,3 % de los niños de madres que habían fumado durante la gestación y el 11,4 % de los niños con SR cuyas madres no habían fumado, no existiendo diferencia estadísticamente significativa. Tabla 16.

Sin embargo cuando se estudian los resultados según el momento del embarazo en el que la madre había fumado, se observa diferencia estadísticamente significativa cuando el tabaquismo fue en el segundo trimestre de la gestación, sus hijos presentaron sibilancias recurrentes en un 17,9 % de los casos frente a los niños cuyas madres no fumaron en ese trimestre que solamente las presentaron el 10,9 %. OR: 1.63 (1.07-2.50). Tabla 16 y figura 13.

Al estudiar las madres que fumaron en el último trimestre de gestación, sus hijos presentaron sibilancias recurrentes en un 19,9 % frente a los niños cuyas madres no fumaron en ese trimestre que presentaron sibilancias el 10,8 %. OR : 1,82 (1,20- 2,77). Tabla 16 y figura 13.

De las 228 madres que fumaron tras el parto, sus hijos presentaron sibilancias recurrentes en un 16,2 % frente a los niños cuyas madres no fumaron después del parto que presentaron sibilancias el 10,6 %. cuando la madre fumó después del nacimiento del niño, resultado estadísticamente significativo como factor de riesgo. OR: 1.47 (1.04-2.10). Tabla 16 y figura 13.

La dieta mediterránea seguida por la madre durante la gestación se ha demostrado como un factor protector para el desarrollo de sibilancias recurrentes en sus hijos menores de un año, así los hijos de madres que habían consumido esta dieta durante el embarazo presentaron sibilancias recurrentes el 7,8 %, frente a los niños de madres que no habían consumido este tipo de dieta que presentaron SR el 16,5 %. OR: 0,91 (0,87- 0,95). Tabla 16.

Tabla 16. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Recurrentes (SR), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Embarazo.

	n	%	O R	IC del 95% OR
Paracetamol durante el embarazo				
Nunca o < 1 vez al mes			1	Referencia
De 1 a 4 veces al mes	24	17.6	1.33	0.83 ; 2.14
Más de 1 vez a la semana	1	0.7	-	-
Tabaquismo				
No fumó la madre durante la gestación			1	Referencia
Si fumó la madre durante la gestación	21	15.4	1.16	0.75 ; 1.79
Primer trimestre	21	15.4	1.37	0.89 ; 2.10
Segundo trimestre	21	15.4	1.63	1.07 ; 2.50
Tercer trimestre	21	15.4	1.82	1.20 ; 2.77
Madre después del parto	36	26.5	1.47	1.04 ; 2.10
Padre después del parto	44	32.6	1.09	0.78 ; 1.53
Comida rápida durante el embarazo				
Nunca/ocasionalmente			1	Referencia
1-2 veces por semana	44	32.4	0.96	0.65 ; 1.43
3 o más veces por semana	19	14.0	3.96	2.18 ; 7.19
Madre realiza dieta mediterránea durante el embarazo				
No			1	Referencia
Si	51	37.5	0.91	0.87 ; 0.95

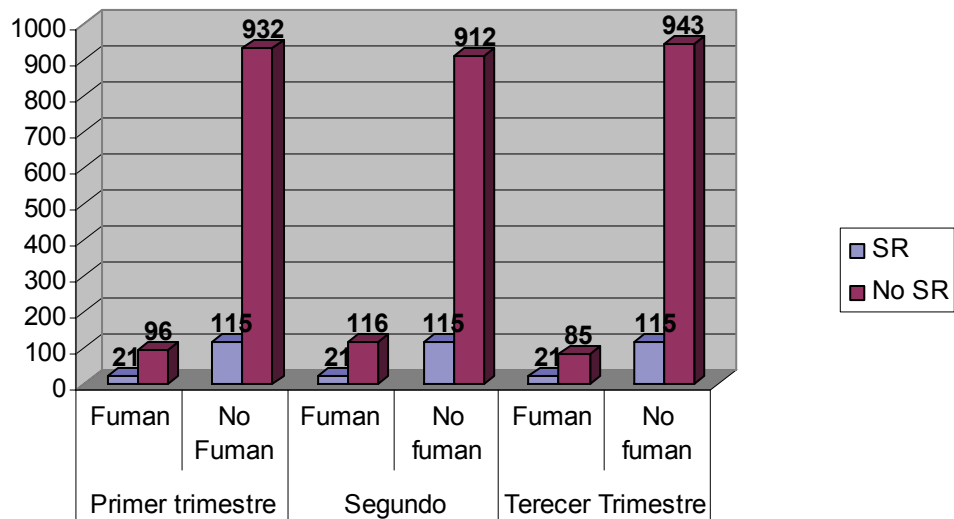


Figura 13: Tabaquismo materno en el primer, segundo y tercer trimestre y SR en los niños.

Se ha detectado de forma estadísticamente significativa que presentan más SR aquellos niños cuyas madres ingirieron tres o más veces a la semana comida rápida durante la gestación, fueron el 32,2 %, frente a aquellos cuyas madres comieron menos veces o no comían habitualmente comida rápida que presentaron SR el 10,5 %. OR: 3,96 (2,18-7,19) Tabla 16.

Al estudiar factores perinatales como hipertensión, diabetes gestacional, amenaza de aborto, infecciones, mala presentación, vuelta de cordón, rotura prematura de aguas, problemas de la placenta, sufrimiento fetal, hipoxia, prematuridad, trauma obstétrico o la utilización de forceps o ventosa o cesárea no se han detectado asociación estadísticamente significativa con SR en los niños estudiados. Tabla 17.

Tabla 17. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Recurrentes (SR), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Problemas perinatales.

	n	%	OR	IC del 95% OR
Problemas perinatales				
Ninguno			1	Referencia
Hipertensión	19	14.1	1.55	1.0 ; 2.42
Amenaza de aborto	18	13.2	1.05	0.66 ; 1.67
Infecciones	34	25.0	1.17	0.81 ; 1.67
Diabetes gestacional	12	8.8	1.42	0.83 ; 2.45
Mala presentación	6	4.4	0.83	0.38 ; 1.81
Rotura prematura de aguas	13	9.6	1.32	0.78 ; 2.25
Problemas de la placenta	9	6.6	1.54	0.84 ; 2.86
Sufrimiento fetal. Hipoxia	9	6.6	1.26	0.67 ; 2.35
Prematuridad	9	6.6	0.71	0.37 ; 1.35
Vueltas de cordón	10	7.4	0.62	0.33 ; 1.14
Trauma obstétrico en el niño	1	0.7	-	.
Forceps, ventosa	6	4.4	0.68	0.31 ; 1.49
Cesárea	56	41.2	1.21	0.88; 1.67

Las familias que tenían como mascotas conejo/hamster OR: 3.46 (1.89-6.30) o aves OR: 2.09 (1.26-2.46) en el momento del nacimiento o conejo /hamster OR: 2.51 (1.25-5.03) o aves OR: 1.86 (1.16-2.96) después del nacimiento han presentado mas niños con SR que aquellas que no convivían con estas mascotas, pero el número de familias ha sido tan pequeño que se precisan estudios más amplios para obtener conclusiones válidas. Tabla 18.

Tabla 18. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Recurrentes (SR), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Factores ambientales

	n	%	O R	IC del 95% OR
Factores ambientales				
Contaminación	6	4.4	0.48	0.22 ; 1.07
Humedad en la casa	8	5.9	0.82	0.41 ; 1.62
Aire acondicionado	16	11.8	1.09	0.67 ; 1.77
Moqueta en la vivienda	0	0	-	-
Mascotas en casa al nacer el niño				
No mascotas			1	Referencia
Perro	9	6.6	0.60	0.32 ; 1.16
Gato	1	0.7	-	-
Conejo/hamster	7	5.1	3.46	1.89 ; 6.30
Aves	13	9.6	2.09	1.26 ; 3.46
Otras	5	3.7	2.43	1.13 ; 5.21
Mascotas en casa después del nacimiento				
No mascota			1	Referencia
Perro	3	2.2	-	-
Gato	0	0.0	-	-
Conejo/hamster	6	4.4	2.51	1.25 ; 5.03
Aves	16	11.8	1.86	1.16 ; 2.96
Otras	5	3.7	1.31	0.57 ; 2.98

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas con otros factores ambientales como contaminación, humedad, aire acondicionado o moqueta en la vivienda. Tabla 18.

6.3.3. Niños con sibilancias graves.

De los 1164 niños estudiados, 369 presentaron sibilancias durante el primer año de vida y de ellos 124 (33,6 %) sibilancias graves.

En las tablas 19 a la 23 se expresan los resultados de los factores de riesgo estudiados en los niños que han presentado SG durante su primer año de vida con el Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95 %. En color marrón factores de riesgo y verde los considerados protectores.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en aquellos niños con sibilancias graves dependiendo del sexo, peso en el momento del nacimiento o del número de hermanos. Tabla 19.

Tabla 19. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Graves (SG), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%.

	n	%	OR	IC del 95% OR
Sexo Varón	66	53.2	1.06	0.74 ; 1.55
Peso Recién Nacido				
PRN 2500 a 3499 gr.			1	Referencia
PRN ≤ 2499 gr.	18	14.7	0.85	0.50 ; 1.46
PRN > 3500 gr.	27	22.0	0.80	0.51 ; 1.27
Número de hermanos				
No hermanos			1	Referencia
1	57	46.0	1.45	0.99 ; 2.14
2	7	5.6	1.18	0.51 ; 2.69
>2	2	1.6	-	-
Lactancia Materna Exclusiva ≤ 3 meses	73	58.9	1.68	1.16 ; 2.46
Asistencia a guardería	50	40.3	1.88	1.28 ; 2.76
Primer resfriado ≤ 3 meses	65	52.4	1.97	1.35 ; 2.86
Eczema en el niño	43	34.7	4.60	3.02; 7.01

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas con respecto a SG en aquellos niños que tuvieron LME tres o menos meses OR: 1.68 (1.16-2.46), asistieron a guardería durante su primer año de vida OR: 1.88 (1.28-2.76), presentaron su primer episodio de resfriado en los 3 primeros meses de vida OR: 1.97 (1.35-2.86) y cuando el niño había sido diagnosticado de eczema OR: 4.60 (3.02-7.01). Tabla 19.

Se han observado diferencias estadísticamente significativas cuando se ha relacionado SG con niños cuyas madres son asmáticas. De las 66 madres de la muestra diagnosticadas de asma, 12 han tenido hijos que han presentado SG, OR: 1.95 (1.01-3.75) y con las 18 madres diagnosticadas de eczema y que sus hijos presentaron episodios de SG, OR: 1.97 (1.14-3.41). No se ha detectado asociación con antecedentes familiares de rinitis. Tabla 20.

Tabla 20. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Graves (SG), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Antecedentes familiares.

	n	%	O R	IC del 95% OR
Antecedentes familiares				
Antecedentes de asma				
Padre	2	1.6	-	-
Madre	12	9.7	1.95	1.01 ; 3.75
Hermanos	1	0.8	-	-
Antecedentes de rinitis				
Padre	13	10.5	0.69	0.38 ; 1.26
Madre	15	12.1	0.83	0.47 ; 1.46
Hermanos	1	0.8	-	-
Antecedentes de eczema				
Padre	11	8.9	1.67	0.85; 3.28
Madre	18	14.5	1.97	1.14 ; 3.41
Hermanos	9	7.3	0.97	0.47 ; 1.99
Estudios de la madre				
Básicos o secundaria incompleta (≤ 11 años)			1	Referencia
Secundaria completa y superior (≥ 12 años)	48	38.7	0.51	0.30 ; 0.88
Universitarios	52	41.9	0.44	0.26 ; 0.74
Anticonceptivos previos al embarazo				
Nunca			1	Referencia
Menos de 1 año	8	6.5	1.26	0.57 ; 2.75
De uno a 3 años	21	16.9	1.01	0.60 ; 1.70
De 4 a 6 años	15	12.1	1.03	0.57 ; 1.86
Más de 6 años	14	11.3	1.13	0.61 ; 2.09

Se ha demostrado como un factor protector de sibilancias graves los estudios realizados por la madre, de tal modo que los hijos de aquellas madres que habían realizado estudios secundarios completos, superiores o universitarios, presentaron de forma estadísticamente significativa menos episodios de SG, OR: 0.51 (0.30-0.88) y OR:0.44 (0.26-0.74) respectivamente, en comparación con los hijos de madres que habían estudiado 11 años o menos, y que solamente habían cursado estudios básicos o secundarios incompletos. Tabla 20.

No se ha encontrado relación con sibilancias graves y la toma de anticonceptivos hormonales por la madre en los meses o años anteriores al embarazo de los niños estudiados. Tabla 20.

No se ha hallado asociación significativa con la gravedad de los episodios de sibilancias y la toma de paracetamol de una a cuatro veces al mes durante la gestación. Tabla 21.

Tabla 21. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Graves (SG), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Embarazo y parto.

	n	%	O R	IC del 95% OR
Paracetamol durante el embarazo				
Nunca o < 1 vez al mes			1	Referencia
De 1 a 4 veces al mes	14	11.3	0.74	0.41 ; 1.32
Más de 1 vez a la semana	1	0.8	-	-
Tabaquismo				
No fumó la madre durante la gestación			1	Referencia
Si fumó la madre durante la gestación	14	11.3	0.79	0.44 ; 1.41
Primer trimestre	10	8.1	0.63	0.32 ; 1.23
Segundo trimestre	9	7.3	0.67	0.33 ; 1.36
Tercer trimestre	11	8.9	0.97	0.50 ; 1.85
Madre después del parto	27	21.8	1.15	0.73 ; 1.81
Padre después del parto	49	39.5	1.56	1.06 ; 2.30
Comida rápida durante el embarazo				
Nunca/ocasionalmente			1	Referencia
1-2 veces por semana	39	31.5	0.85	0.56 ; 1.21
3 o más veces por semana	12	9.7	2.12	1.07 ; 4.17
Madre realiza dieta mediterránea durante el embarazo				
No			1	Referencia
Si	49	39.5	0.48	0.33; 0.70

De los 124 niños cuyos padres contestaron que habían padecido procesos de sibilancias graves, en 49 casos (39,5%) el padre reconoció que fumaba después del nacimiento de su hijo y estos presentaron mayor número de episodios de SG de forma estadísticamente significativa comparándolos con niños cuyos padres no fumaban tras el parto OR: 1.56 (1.06-2.30). Por el contrario no se ha encontrado relación con respecto a los procesos de SG, al estudiar el tabaquismo de la madre durante la gestación, valorando los distintos trimestres ni con el hecho de que la madre siguiera fumando tras el nacimiento del niño. Tabla 21.

Se ha detectado de forma estadísticamente significativa que presentaron más SG aquellos niños cuyas madres ingirieron tres o más veces a la semana comida rápida OR: 2.12 (1.07-2.47), por el contrario las madres que consumieron dieta mediterránea exenta

de alcohol durante la gestación, se mostró como factor protector y sus hijos presentaron menos episodios de sibilancias graves OR: 0.91 (0.87-0.95). Tabla 21.

Tabla 22. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Graves (SG), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Problemas perinatales.

Problemas perinatales				
	n	%	1	Referencia
Ninguno				
Hipertensión	12	9.8	1.02	0.54 ; 1.92
Amenaza de aborto	17	13.7	1.10	0.64 ; 1.91
Infecciones	25	20.2	0.87	0.55 ; 1.38
Diabetes gestacional	9	7.3	1.19	0.58 ; 2.45
Mala presentación	1	0.8	-	-
Rotura prematura de aguas	9	7.3	0.98	0.48 ; 1.99
Problemas de la placenta	2	1.6	-	-
Sufrimiento fetal. Hipoxia	8	6.5	1.28	0.59 ; 2.76
Prematuridad	10	8.1	0.87	0.44 ; 1.72
Vueltas de cordón	13	10.5	0.89	0.49 ; 1.64
Trauma obstétrico en el niño	3	2.4	-	-
Forceps, ventosa	8	6.5	1.01	0.47 ; 2.17
Cesárea	58	46.8	1.60	1.10 ; 2.33

Al estudiar factores perinatales como hipertensión, diabetes gestacional, amenaza de aborto, infecciones, mala presentación, vuelta de cordón, problemas de la placenta, sufrimiento fetal, hipoxia, prematuridad, rotura prematura de aguas, trauma obstétrico o la utilización de forceps o ventosa no hemos encontrado asociación, pero si ha habido relación estadísticamente significativa con el nacimiento por cesárea OR: 1.60 (1.10-2.33), como factor de riesgo ya que hay mas niños nacidos por cesárea que presentan SG con respecto a los nacidos sin cesárea.. Tabla 22.

No se ha detectado asociación durante el primer año de vida del niño entre la gravedad de los episodios de sibilancias y factores ambientales como la contaminación ambiental, humedad, aire acondicionado o moqueta en la vivienda. Tabla 23.

Con respecto a las mascotas, solamente se ha encontrado asociación en niños con SG cuando las familias tenían ave como mascota en el momento del nacimiento del

niño OR: 2.14 (1.08-4.27), no se ha encontrado relación cuando tenían aves tras el nacimiento ni con ninguna otra mascota, antes o después del parto. Tabla 23.

Tabla 23. Factores de riesgo de niños con Sibilancias Graves (SG), Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Factores ambientales

	n	%	OR	IC del 95% OR
Factores ambientales				
Contaminación	4	3.2	-	-
Humedad en la casa	11	8.9	1.32	0.68 ; 2.57
Aire acondicionado	11	8.9	0.77	0.40 ; 1.48
Moqueta en la vivienda	1	0.8	-	-
Mascotas en casa al nacer el niño				
No mascotas			1	Referencia
Perro	17	13.7	1.41	0.81 ; 2.44
Gato	1	0.8	-	-
Conejo/hamster	1	0.8	-	-
Aves	11	8.9	2.14*	1.08 ; 4.27
Otras	2	1.6	-	-
Mascotas en casa después del nacimiento				
No mascota			1	Referencia
Perro	10	8.1	0.87	0.44 ; 1.72
Gato	0	0	-	-
Conejo/hamster	3	2.4	-	-
Aves	11	8.9	1.41	0.72 ; 2.74
Otras	2	1.6	-	-

6.3.4. Resumen de resultados de asociaciones bivariantes.

En la tablas 24 y 25 se expresan el resumen de los datos descritos tanto para niños que han presentado alguna vez sibilancias, sibilancias recurrentes y sibilancias graves y que han tenido relación estadísticamente significativa, con Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza (IC) al 95%, en fondo color naranja aquellos factores de riesgo agravantes y en fondo color amarillo factores que podemos considerar protectores.

Tabla 24. Factores de riesgo con asociación estadísticamente significativa con niños que han presentado sibilancias (S), sibilancias recurrentes (SR) o sibilancias graves (SG).

	Sibilancias		Sibilancias Recurrentes		Sibilancias graves	
	S		SR		SG	
	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %
PRN ≤ 2499 gr.			0.41	0.21 - 0.78		
Tabaquismo						
2° Trimestre			1.63	1.07 - 2.50		
3° trimestre	1.74	1.16 - 2.62	1.82	1.20 - 2.77		
Madre post parto			1.47	1.04 - 2.10		
Padre post parto					1.56	1.06 - 2.30
Antecedentes de asma						
Madre			1.91	1.16 - 3.13	1.95	1.01 ; 3.75
Antecedentes de eczema						
Madre					1.97	1.14 - 3.41
Hermanos	1.65	1.06 - 2.58				
Estudios de la madre						
(≥12 años)	0.09	0.05 - 0.16			0.51	0.30 - 0.88
Universitarios					0.44	0.26 - 0.74
Mascotas en casa al nacer el niño						
Conejo/hamster	4.42	1.65- 11.90	3.46	1.89 - 6.30		
Aves			2.09	1.26 - 3.46	2.14	1.08 - 4.27
Mascotas en casa después del nacimiento						
Perro	0.58	0.36 - 0.93				
Gato	0.36	0.14 - 0.94				
Conejo/hamster	5.57	2.14-14.48	2.51	1.25 - 5.03		
Aves			1.86	1.16 - 2.96		
Anticonceptivos previos al embarazo						
Menos de 1 año	1.97	1.17-3.33				
Problemas en el embarazo y parto						
Rotura prematura de aguas	1.88	1.20 - 2.93				
Cesárea	1.42	1.10 - 1.83			1.60	1.10 - 2.33

Tabla 25. Factores de riesgo con asociación estadísticamente significativa con niños que han presentado sibilancias (S), sibilancias recurrentes (SR) o sibilancias graves (SG). Continuación.

Comida rápida durante el embarazo						
≥ 3 veces semana	2.35	1.38 - 4.02	3.96	2.18 - 7.19	2.12	1.07 - 4.17
Madre realiza dieta mediterránea durante el embarazo						
SI	0.71	0.55 - 0.90	0.91	0.87 - 0.95	0.48	0.33- 0.70
Otros factores						
LME ≤ 3 meses	1.44	1.12 - 1.85	1.53	1.12 - 2.10	1.68	1.16 - 2.46
Guardería	1.73	1.32 - 2.26	2.09	1.53 - 2.86	1.88	1.28 - 2.76
Primer resfriado ≤ 3 meses	1.51	1.18- 1.95			1.97	1.35 - 2.86
Eczema niño	2.66	1.88 - 3.76	2.69	1.93 - 3.74	4.60	3.02- 7.01
Humedad casa	1.66	1.05 - 2.63				
Aire acondicion.	0.64	0.41 - 0.98				

En la tabla 25 se observa que los únicos factores que han actuado como agravantes en los tres estudios realizados, al menos una vez sibilancias durante el primer año de vida, SR y SG ha sido la ingesta de comida rápida tres o más veces al día durante la gestación, haber sido alimentado con LME tres o menos meses, la asistencia a guardería, o haber presentado eczema durante el primer año de vida y el único factor protector coincidente con los 3 estudios ha sido la ingesta de dieta mediterránea durante el embarazo. El resto de factores estudiados influyen, bien agravando o protegiendo los cuadros de sibilancias, SR o SG, a veces dos, pero no sobre los tres tipos de sibilancias estudiados.

6.3 Resultados de estudios multivariantes.

Teniendo en cuenta que hemos encontrado resultados significativos con las variables: LM≤3 meses, asistencia a guardería, eczema en el niño, madre con asma, comida mediterránea, tabaquismo en la madre (en el 2º y en el tercer trimestre del embarazo y actualmente), estimamos el modelo logístico múltiple, usando el procedimiento paso a paso (LR), implementado en el SPSS, considerando todas estas

variables significativas, tal como se ha descrito en material y métodos. Los resultados aparecen en la tabla 26.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inf.	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Guardería	,908	,197	21,287	1	,000	2,480		1,686	3,647
Eczema	1,251	,224	31,105	1	,000	3,494		2,251	5,424
Asma madre	,806	,338	5,678	1	,017	2,293		1,154	4,344
Fuma madre3er Trim.	,715	,281	6,479	1	,011	2,044		1,179	3,545
Com. Mediterranea	-,831	,196	17,927	1	,000	,436		,297	,640
Constante	-2,312	,170	185,604	1	,000	,099			

Tabla 26. Coeficiente, p-valor OR estimado e intervalo de confianza al 95%

Quedan fuera del modelo las variables: LME \leq 3meses, P-valor= 0.092), fuma la madre en el 2º Trimestre (p-valor= 0.863) y fuma la madre actualmente (p-0.457). Esto significa que una vez considerada la variable fuma en el tercer trimestre las otras dos relacionadas con el tabaco no aportan información significativa.

Ir a la guardería, presentar eczema, tener una madre asmática, fumar en el 3º trimestre de gestación son factores de riesgo significativos para la presencia de sibilancias recurrentes. Comer dieta mediterránea durante la gestación protege de manera significativa contra las sibilancias recurrentes. Ver OR e intervalos de confianza en la tabla 26.

El modelo para estimar la probabilidad de que aparezcan Sibilancias Recurrentes, que hemos denominado “**Modelo Pellegrini**”, es de la forma siguiente:

$$p(x) = \frac{1}{1 + e^{(-2.312 + 0.9086 \text{ Guardería} + 1.251 \text{ Eczema} + 0.806 \text{ Asma madre} + 0.715 \text{ Fuma mdre3er Trim} - 0.831 \text{ Com Mediter})}}$$

Esto significa que un niño que nació de madre asmática que no comió comida mediterránea durante el embarazo y que fumó en el tercer trimestre, que el niño fue a la guardería y presentó eczema, tiene una probabilidad de 0.7971 (79.71%) de desarrollar sibilancias recurrentes. Figura 14

Y en el extremo opuesto al primer ejemplo, cuando la madre no es asmática, no fumó en el tercer trimestre del embarazo, consumió comida mediterránea durante la gestación, el niño no presenta eczema ni acude a la guardería, la probabilidad de que padezca sibilancias recurrentes es tan solo del 0,0414 (4,14 %), Figura 15

La probabilidad de aparecer SR en cualquier otra combinación de factores de riesgo, puede ser estimada sin más que sustituir en el modelo, la correspondiente variable por cero (si está ausente) o por uno (si el factor está presente). Por ejemplo, si el niño ha sufrido eczema, la madre es asmática, la madre ha fumado durante el tercer trimestre del embarazo y su alimentación se basó en comida mediterránea y el niño no ha ido a la guardería, esa probabilidad baja a 0,4083 (40.83%) es decir, baja un 38,88%.

Todas las posibles alternativas, con sus respectivas probabilidades, en el caso de que la madre sea asmática se recogen en las figuras 14 y 15.

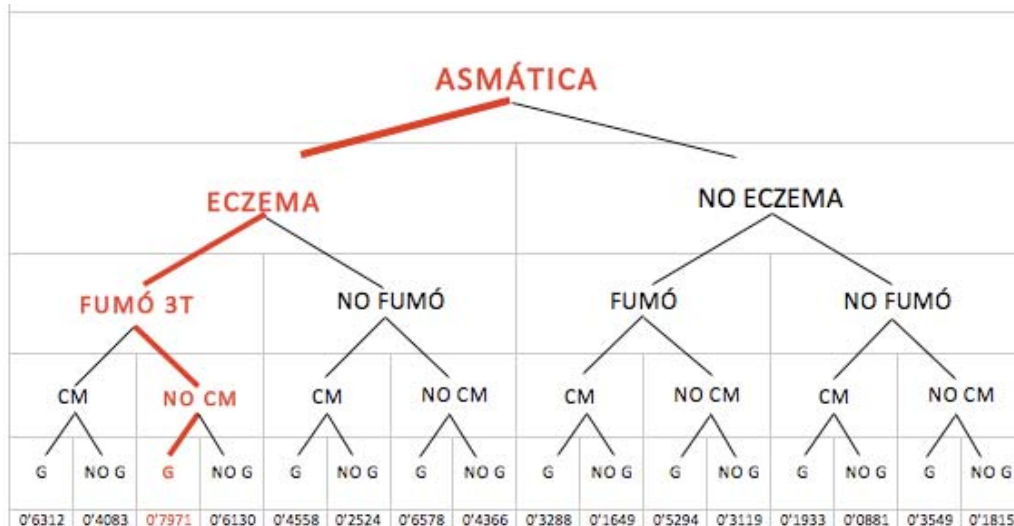


Figura 14. Árbol con las distintas probabilidades de presentar sibilancias recurrentes durante el primer año de vida con las variables que han sido significativas en el estudio multivariante partiendo de niños cuyas **madres presentan asma**.

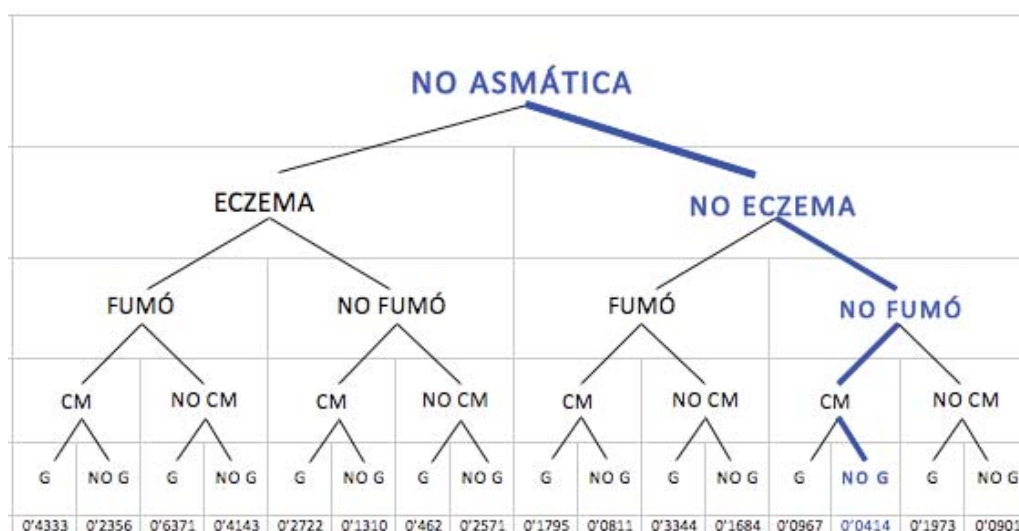


Figura 15. Árbol con las distintas probabilidades de presentar sibilancias recurrentes durante el primer año de vida con las variables que han sido significativas en el estudio multivariante partiendo de niños cuyas madres **no presentan asma**.

En las figuras 16 y 17 se expresan de forma completa las distintas probabilidades de presentar sibilancias recurrentes según los niños y sus madres presenten los distintos signos de riesgo significativos en el estudio multivariante partiendo del factor de riesgo asma materna o eczema en el niño. Figuras 16 y 17.

La rama roja se corresponde con la probabilidad más alta de aparición de sibilancias recurrentes: Madre asmática, fumadora, no ha seguido dieta mediterránea y niño con eczema, que ha ido a la guardería. (P= 0.7971). Figura 16.

La rama verde marca la probabilidad más baja: madre sin asma, no fumadora, con alimentación mediterránea, niño sin eczema y que no ha ido a la guardería (P= 0.04,14). Figura 16

En caso de que la madre sea asmática, el niño no presenta eczema, pero la madre fumó durante el tercer trimestre, no comió dieta mediterránea pero lo lleva a guardería, la probabilidad de presentar sibilancias recurrentes durante el primer año de vida es del 52,94%. Figura 16

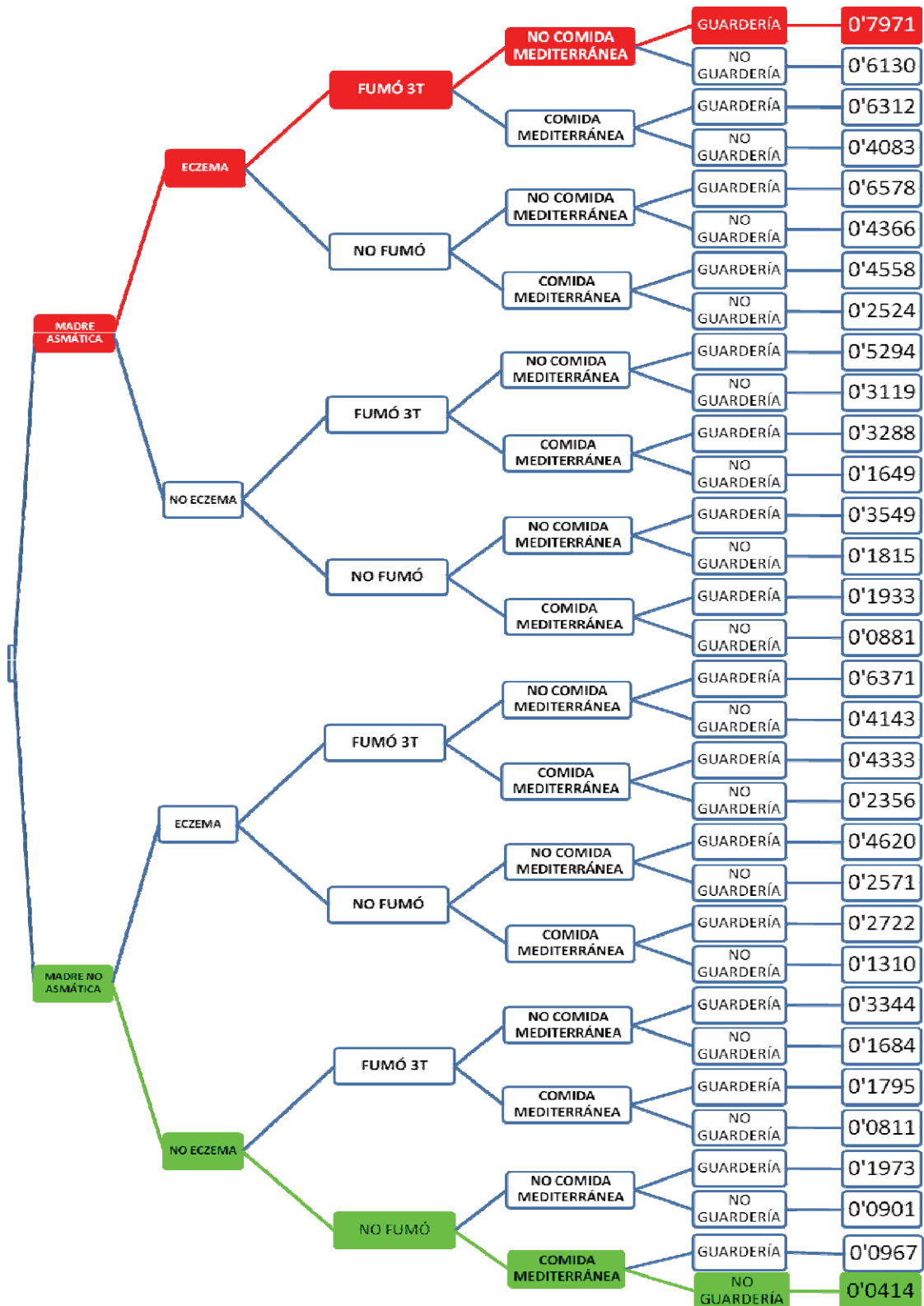


Figura 16. Árbol completo con las distintas probabilidades de presentar sibilancias recurrentes durante el primer año de vida con las variables que han sido significativas en el estudio multivariante, partiendo del factor de riesgo: asma materna.

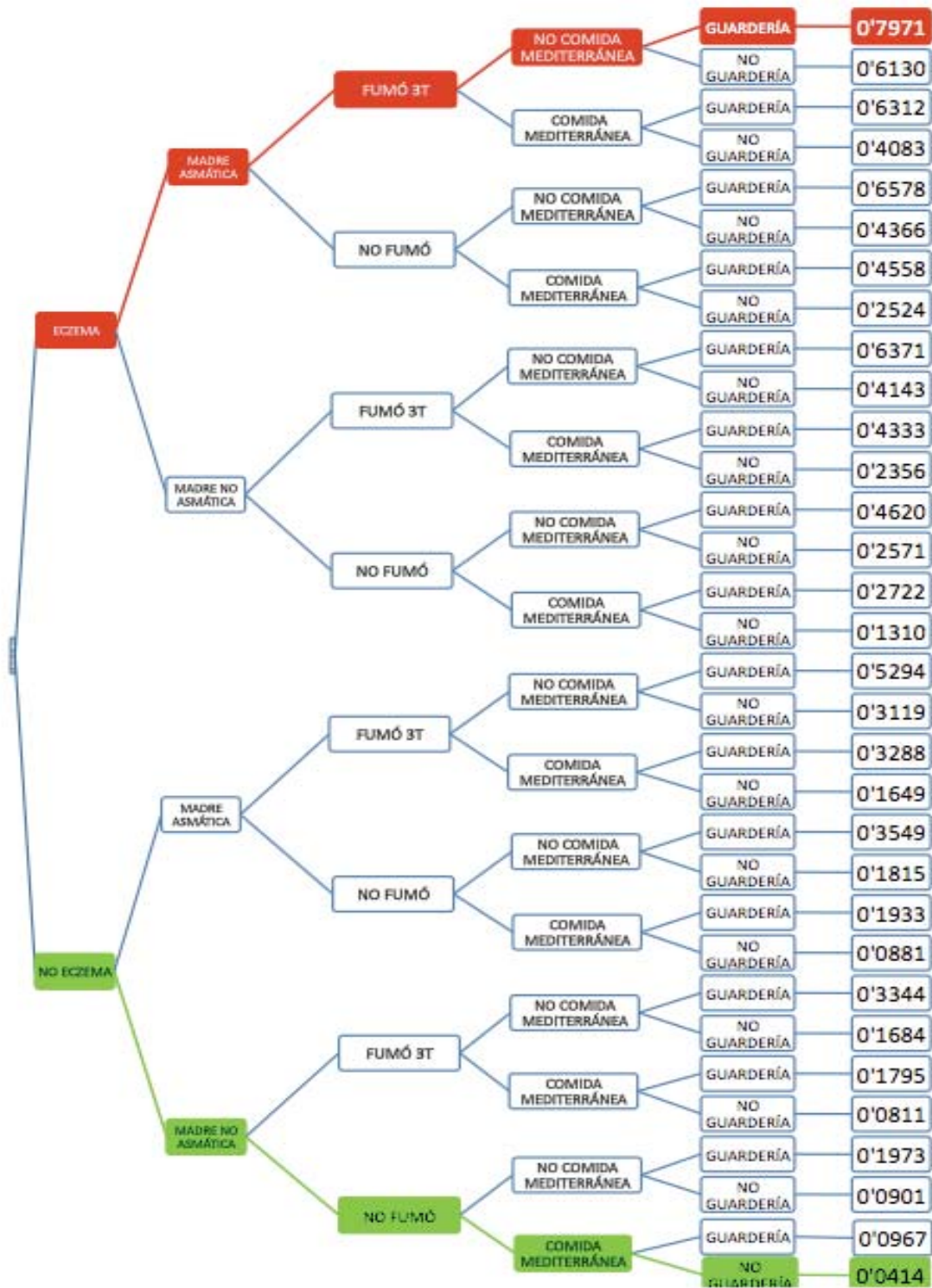


Figura 17. Árbol completo con las distintas probabilidades de presentar sibilancias recurrentes durante el primer año de vida con las variables que han sido significativas en el estudio multivariante, partiendo del factor de riesgo: eczema en el niño.

No solo es posible considerar las probabilidades finales que proporciona el modelo sino que es posible analizar la evolución de la probabilidad a partir de **un solo factor de riesgo** y ver cómo se incrementa a medida que se van agregando otros factores como se aprecia en el siguiente ejemplo: Figura 18

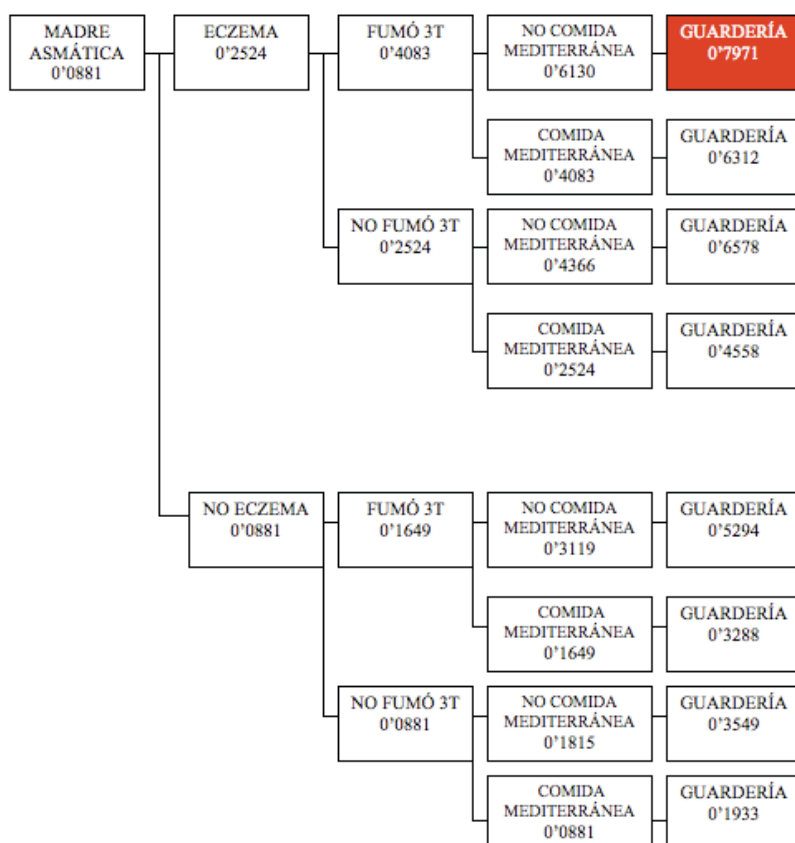


Figura 18: Probabilidades de presentar sibilancias recurrentes durante el primer año de vida valorando de forma separada las variables y calculando cada una de las probabilidades que han sido significativas en el estudio multivariante, partiendo del factor de riesgo: asma materna.

Si solamente la madre es asmática, pero no se da ninguno de los otros factores de riesgo, la probabilidad de que el niño desarrolle SR es de 0.0881. Si además el niño tiene eczema, la probabilidad sube a 0.2524. Si además fuma, sube a 0.4083. Si además, no come comida mediterránea, sube a 0.6130 y si además el niño va a la guardería, esa probabilidad es de 0.7971. Si con respecto a la situación anterior, cambiamos el hecho

de que la madre come comida mediterránea, la probabilidad baja de 0.7971 a 0.6312. Figura 18.

Si partimos del supuesto de que el niño no tiene eczema (pero con madre asmática) la probabilidad es de 0.0881, que se duplica si la madre fuma, se cuadruplica si además la madre no ha seguido dieta mediterránea y se multiplica por mas de 6 veces si además va a la guardería (rama 5). Si la madre ha seguido dieta mediterránea (rama 6) la probabilidad es aproximadamente la mitad que en el supuesto anterior. Si no fuma y come comida mediterránea, la probabilidad no llega al 20%. Tabla 18.

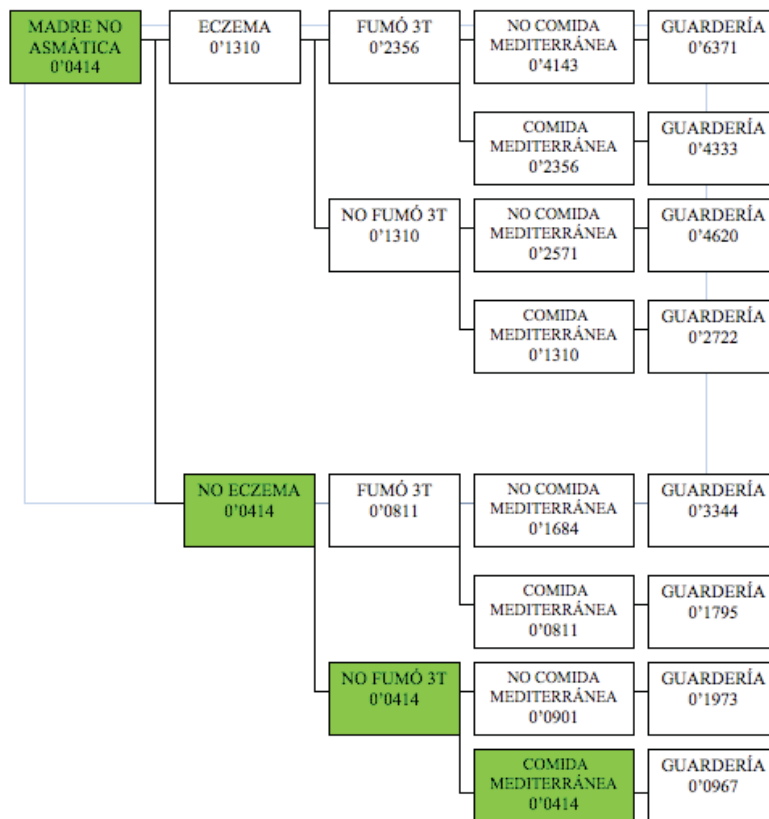


Figura 19: Probabilidades de presentar sibilancias recurrentes durante el primer año de vida valorando de forma separada las variables y calculando cada una de las probabilidades que han sido significativas en el estudio multivariante, partiendo de que la madre no presente asma.

Si partimos de una madre que no tiene asma, hijo sin eczema pero que fumó en el tercer trimestre de embarazo la probabilidad de que su hijo presentara sibilancias recurrentes es de un 8%, si además no come comida mediterránea, la probabilidad se duplica 816 %9 y si lo lleva a guardería llega al 33%. Tabla 19.

CARACTERISTICAS OPERATIVAS DEL MODELO

Comparando los resultados que proporciona el modelo con los observados en la muestra obtenemos la siguiente tabla de clasificación:

Tabla de clasificación^a

Observado	Pronosticado		
	SR12		
	Si	No	Porcentaje correcto
SR12 Si	22	5	99.5
No	114	1014	16.2
Porcentaje global			89.7

a. El valor de corte es ,45

Tabla 27. Sensibilidad y especificidad del modelo.

El modelo presenta una Sensibilidad baja, del 16.2%, una Especificidad del 99.5%. Globalmente el % de buena clasificación es del 89.7% (Eficacia del modelo). Los valores predictivos del modelo son respectivamente: VPP: 81.48% y VPN: 89.89%.

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	FP	FN
16,18	99,51	81,48	89,89	0,49	83,82

Significa, pues, que el modelo es altamente específico y por tanto es un buen modelo para confirmar el diagnóstico, ya que el modelo proporciona pocos falsos

positivos. Sin embargo no es bueno para descartar ya que proporciona un 83.82% de falsos negativos.

7. DISCVSIÓN



7. DISCUSIÓN

Las sibilancias son un síntoma muy frecuente en los primeros meses de vida. En un reciente estudio realizado en familias de bajo nivel socioeconómico en América Latina se ha constatado que durante el primer año de vida el 80,3% de los niños había presentado uno o más episodios de sibilancias, que el 43,1% tenían sibilancias recurrentes y el 13,3% había presentado neumonía. En dicho estudio los autores observaron que el hecho de presentar uno o más episodios de sibilancias durante los 3 primeros meses de vida era el principal factor de riesgo para desarrollar sibilancias recurrentes en el futuro y que estas últimas constituían un importante factor de riesgo para padecer neumonía. [60]

Aunque el problema en Europa sea de distinta magnitud, el estudio ALSCAP, realizado en la ciudad de Bristol constató que el 21,5% de los niños menores de 6 meses había presentado sibilancias al menos en alguna ocasión[101]. Otros estudios europeos aportaron tasas de prevalencia de sibilancias en el primer año de vida desde el 20,2% en una población de Suecia [102], 23,5% en Amberes, Bélgica, con un 5,3% de sibilancias recurrentes[103], al 28% en Londres[104]

En otras zonas del mundo, dependiendo del país en particular, el diseño del estudio y el año en que se realizó, las tasas pueden ser diferentes, así Oddy et al reportaron en el año 2003, una prevalencia del 25% en una población australiana [79], Gillespie et al en el año 2006, hasta el 39% en una población de Nueva Zelanda de niños menores de 15 meses[105]. En 1992 en el estado de Carolina del Norte, USA, Margolis et al describen una prevalencia de sibilancias durante el primer año de vida según el estado socioeconómico de un 39% para los del grupo más bajo, del 24% en el grupo intermedio y del 14% en el grupo socioeconómico más alto[106].

Hasta la publicación de los primeros datos del estudio EISL, en España había muy pocos datos disponibles referidos a sibilancias en los primeros meses de vida. Un estudio español realizado en atención primaria en el año 1999 por Alba et al [99] señala que el 32,8% de niños por debajo de 1 año, había presentado al menos en una ocasión

enfermedad del tracto respiratorio inferior con sibilancias, cifra que aumentaba al 39,2% si se incluían los menores de 2 años de edad. En el año 2010 se ha publicado un estudio realizado en la ciudad de Alzira (Valencia) [107] donde se observa que en niños menores de 6 meses el 25,2% ha presentado al menos un episodio de sibilancias y el 5,6% sibilancias recurrentes.

Aunque se han publicado numerosos estudios sobre la prevalencia de sibilancias y sibilancias recurrentes en los primeros años de vida, la falta de estandarización en la definición de los casos y la metodología utilizada hacía difícil la comparación entre ellos.

Para poder desarrollar un amplio estudio internacional sobre las sibilancias en los primeros años de vida algunos de los coordinadores del estudio ISAAC propusieron realizar un estudio del mismo tipo, siguiendo una metodología similar que permitiera comparaciones entre países y dentro de cada país; pero que se centrara en las sibilancias durante el primer año de vida.

Se desarrolló así el Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL). Se realizó la validación del cuestionario por Mallol et al en Santiago (Chile) y García Marcos et al en Cartagena (España)[96] siendo los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo equivalentes a los encontrados por otros cuestionarios frente a pruebas objetivas [97]

A esta iniciativa se han sumado España, Holanda, Chile, Colombia, Brasil, México y Venezuela con distinto estado actual de desarrollo de los estudios y publicaciones.[81, 86, 98, 108, 109]. Algunos de estos países con varios centros participantes, en España: Bilbao, La Coruña, Murcia y Valencia, posteriormente se han incorporado Salamanca [110] y Cantabria.

Los datos de nuestro estudio establecen que la prevalencia de sibilancias, sibilancias recurrentes y sibilancias graves en Salamanca, una provincia del centro de España alejada de la costa, es del 31,7%, 11,6% y 10,6% respectivamente.

Al comparar los datos hallados en Salamanca con los aportados por Mallol et al [98] relativos a los primeros resultados del estudio EISL en los distintos países participantes, se comprueba la gran diversidad de los mismos. Así con respecto a sibilancias en el primer año de vida varía entre el 63,6% que habían presentado en Porto Alegre (Brasil) o el 60,8% de Santiago (Chile) hasta el 28,7% de Valencia (España) o el 12,5% de los niños de Mérida (México).

Con respecto a sibilancias recurrentes varían desde el 36,3% de Porto Alegre o el 27,5% de Belo Horizonte (Brasil), al 12% de Valencia (España) o al 2,3% de la ciudad mexicana de Mérida [98].

Al comparar los niños que han presentado procesos graves de sibilancias, también se observan grandes diferencias, entre el 36,6% de Porto Alegre o el 33,3% de Barranquilla (Colombia) hasta el 10,3% de Bilbao (España) o al 1,5% de Mérida (México)[98].

Los autores de este estudio analizan las diferencias tan importantes que han observado entre los niños de las ciudades de América Latina y Europa con respecto a Mérida (México) y apuntan la posibilidad de que hayan podido influir factores culturales locales, genéticos o ambientales. También la posibilidad de problemas metodológicos con una posible baja comprensión de las preguntas efectuadas a los padres en la ciudad de Mérida (México)[98].

De cualquier forma, en ese estudio[98] se observan también diferencias importantes entre los niños estudiados en América Latina y en los centros europeos, donde se incluyen los estudios realizados en Bilbao, La Coruña, Cartagena, Valencia y la ciudad holandesa de Zwolle. Así la media de niños con sibilancias en el primer año de vida en los países de América Latina estudiados es de 47,30%, frente a los centros europeos que es de 34,4%, con respecto a sibilancias recurrentes las medias son 21,4% en Latinoamérica frente al 15% europeo y sibilancias graves el 23,6% de media en los centros americanos frente al 12,6% en los europeos.

En las figuras 20, 21 y 22 se muestran los resultados obtenidos en Salamanca, comparándolos con las otras ciudades españolas que ya han publicado sus datos [1, 98].

Con respecto al porcentaje de niños que han presentado sibilancias, al menos en una ocasión, se observa que nuestros datos, con un 31,7 % son similares a los obtenidos en La Coruña o Valencia, pero claramente inferiores a los encontrados en Bilbao y Cartagena. Figura 20.

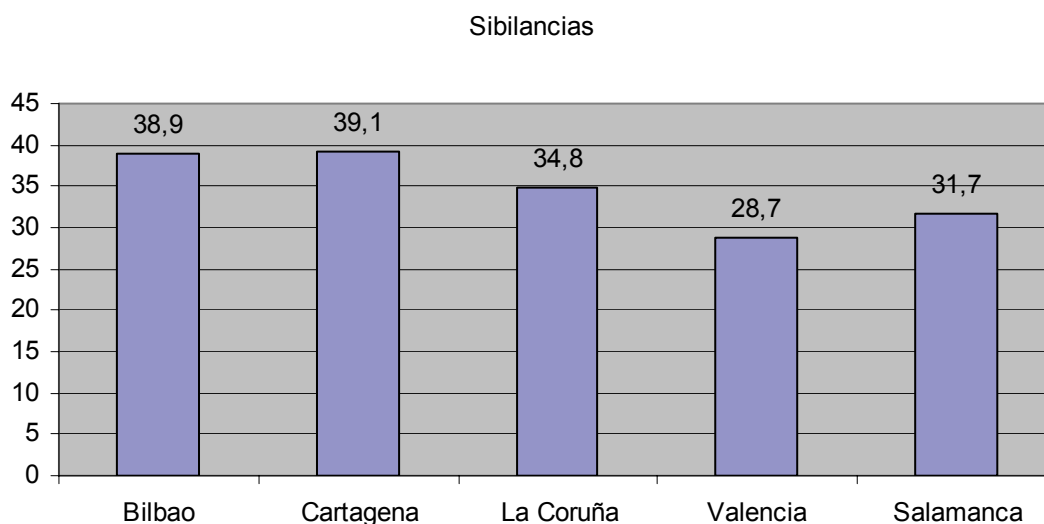


Figura 20. Porcentaje de niños que han presentado sibilancias en el primer año de vida en los 5 centros españoles estudiados.

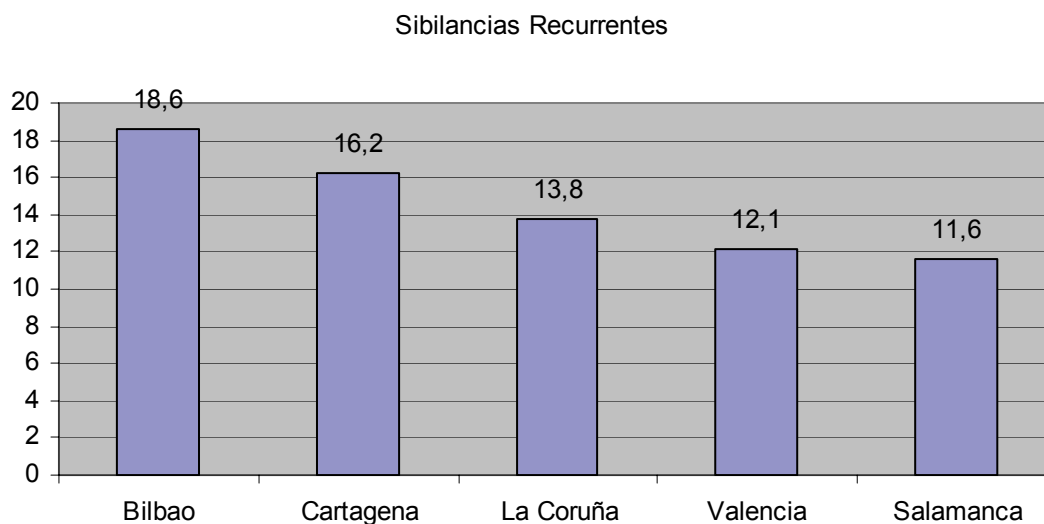


Figura 21. Porcentaje de niños que han presentado sibilancias recurrentes en el primer año de vida en los 5 centros españoles estudiados.

Al comparar los resultados obtenidos en las 5 ciudades españolas referidos a sibilancias recurrentes, igualmente se detecta un menor número de niños que en Bilbao

o Cartagena y nuestros resultados son comparables a los de Valencia o La Coruña. Figura 21.

Con respecto a las sibilancias graves en niños menores de un año, en la ciudad de Cartagena es donde con más frecuencia se presentan, mientras que los que viven en Bilbao y Salamanca se refieren con menos frecuencia. Figura 22.

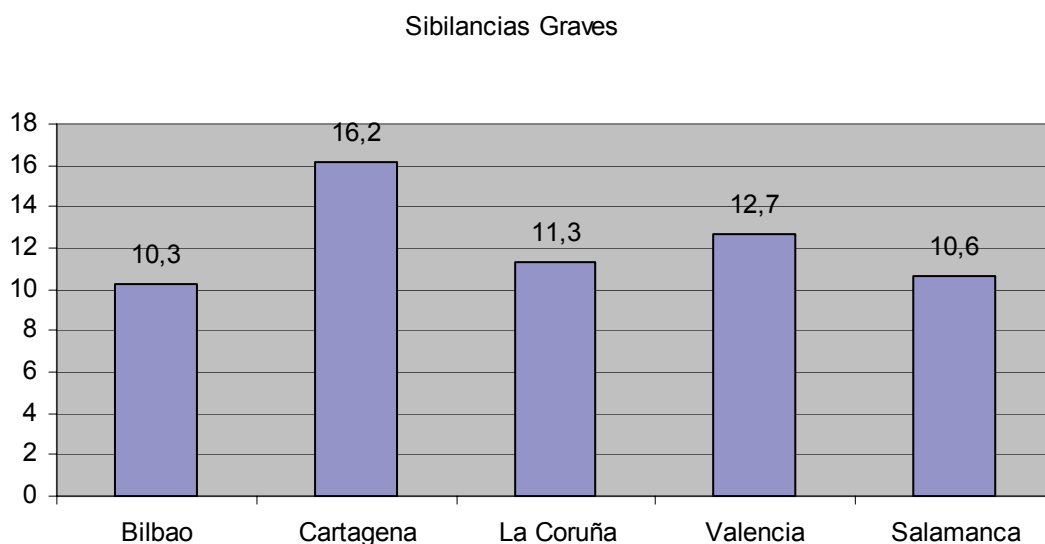


Figura 22. Porcentaje de niños menores de un año que han presentado sibilancias graves en los 5 centros españoles estudiados.

Dado que el resto de las ciudades estudiadas en España, salvo Salamanca, son costeras, con los datos aportados en este estudio trasversal no podemos afirmar que la prevalencia de sibilancias, sibilancias recurrentes o sibilancias graves varíen de forma significativa según sean cercanas a la costa o no, ya que los resultados obtenidos en Salamanca, salvo los referidos a SR son intermedios y aún estos apenas muestran diferencias con los obtenidos en Valencia y La Coruña, al contrario que los resultados obtenidos en niños mayores [35, 43] en los estudios ISAAC.

Aunque el III Congreso Pediátrico Internacional de 1998[8] definió el “asma del lactante” como aquella “situación en la que se producen 3 o más episodios de sibilancias y/o tos en un marco clínico en el que el diagnóstico de asma es el más probable, tras haber excluido otros procesos menos frecuentes”, solamente el 3,5% de los niños que habían presentado sibilancias, lo que supone el 1,1% de la muestra estudiada, fueron diagnosticados de asma por su pediatra. Existen diferencias en los datos recogidos por

los diferentes investigadores del estudio EISL en otras ciudades españolas[98] (Bilbao: 5,6%, Cartagena: 6%, La Coruña: 3,6% y Valencia: 1%). En cualquier caso las cifras son muy inferiores a las previsibles, puesto que en un estudio español de 1999 se diagnosticaron de asma el 12% de los menores de un año con sibilancias [99], variando en otros estudios internacionales entre el 10,9% de Taveras et al y el 16% de De Jong et al de diagnóstico de asma[111, 112].

Probablemente la asunción por parte de los profesionales en los últimos años, del concepto de fenotipos asmáticos y la alarma producida en los padres con el diagnóstico de asma ha provocado que en la mayoría de los casos, se informe a los padres hablándoles de “sibilancias recurrentes”.

De la muestra estudiada por nosotros, 172 niños (14,5%) acudieron al hospital por episodios de sibilancias y solamente fueron ingresados por este motivo 38 niños (3,2%) cifra similar a las detectadas por el estudio EISL en ciudades costeras españolas [98] como Bilbao (16,25 y 2,8%) respectivamente, Cartagena (19,4% y 3,8%), La Coruña (14,8% y 5%) y Valencia (21,4% y 5,4%). Destaca la Coruña en la que fueron ingresados un tercio de los niños que acudieron a servicios de urgencias. Figura 23.

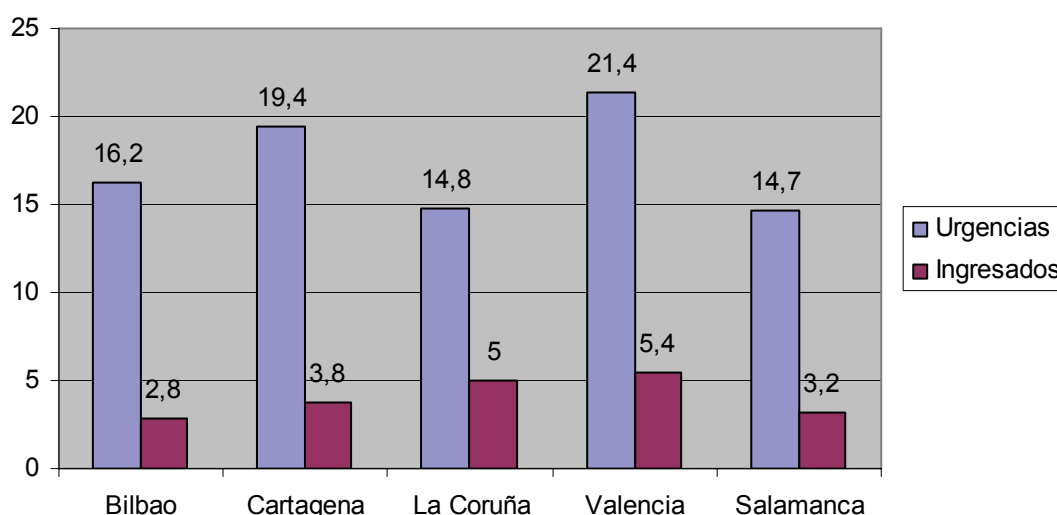


Figura 23. Porcentaje de niños que han acudido al hospital por sibilancias y % que han precisado ingreso en 5 ciudades españolas incluidas en el EISL.

Los 172 niños que acudieron a urgencias en Salamanca, aunque fueron el 14,5 % de la muestra estudiada, en realidad constituyeron el 46,6% de los niños que habían presentado sibilancias, cuando comparamos con el resto de ciudades españolas del estudio EISL referidos a las visitas del hospital solamente de los niños que habían presentado sibilancias, no a la muestra total, observamos que en todas las ciudades españolas estudiadas en el EISL han acudido a urgencias en más del 40% de los casos, destacando claramente Valencia donde acudieron a urgencias 3 de cada 4 niños con esta sintomatología. Sin embargo la media de ingresos en las 5 ciudades estudiadas es el 10,5 %. Figura 24.

El que casi la mitad de los niños con procesos de sibilancias acudan al servicio de urgencias, probablemente se deba a las características del sistema sanitario español con una gran accesibilidad al servicio de urgencias para procesos banales siendo necesarios más estudios para ver la formación y la información que se imparte a estos padres desde atención primaria y probablemente desde el mismo hospital.

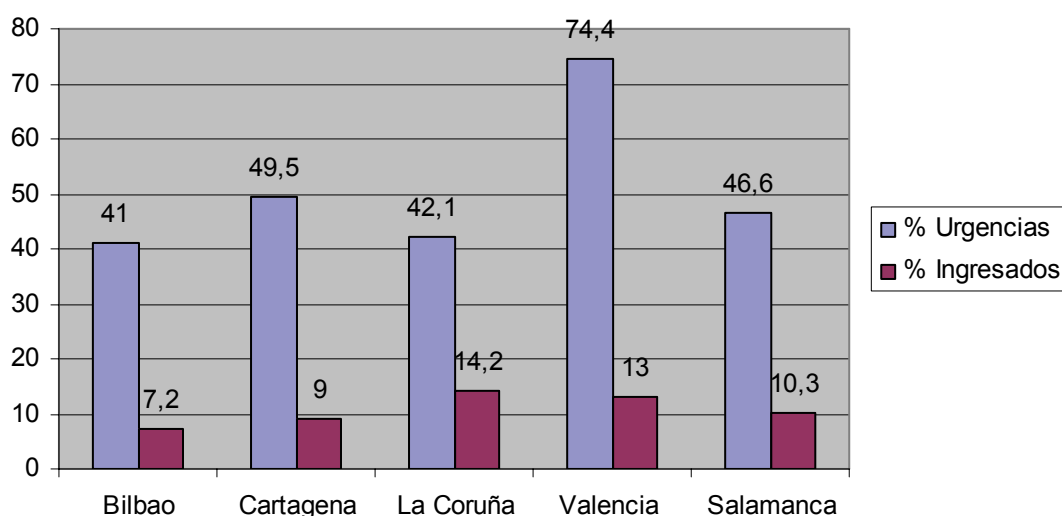


Figura 24. Porcentaje de niños que han presentado sibilancias y han acudido al hospital por este motivo y % que han precisado ingreso en 5 ciudades españolas incluidas en el EISL.

Con respecto a los tratamientos utilizados se observa en nuestro estudio que difieren según se refieran a los 369 niños que han presentado sibilancias al menos una vez o a aquellos 136 niños que han presentado sibilancias recurrentes, así han utilizado

β_2 inhalados de acción corta en el 76,4 % y 82,4 %, corticoides inhalados en el 27,1 % y 41,5 %, ALT en el 15,4 % y 32,4, Ketotifeno en el 4,1 % y 5,1 %, ALT + Ketotifeno en el 3,5 % y 4,4 % respectivamente. En la figura 25 se expresan los tratamientos de los niños que han presentado sibilancias recurrentes.

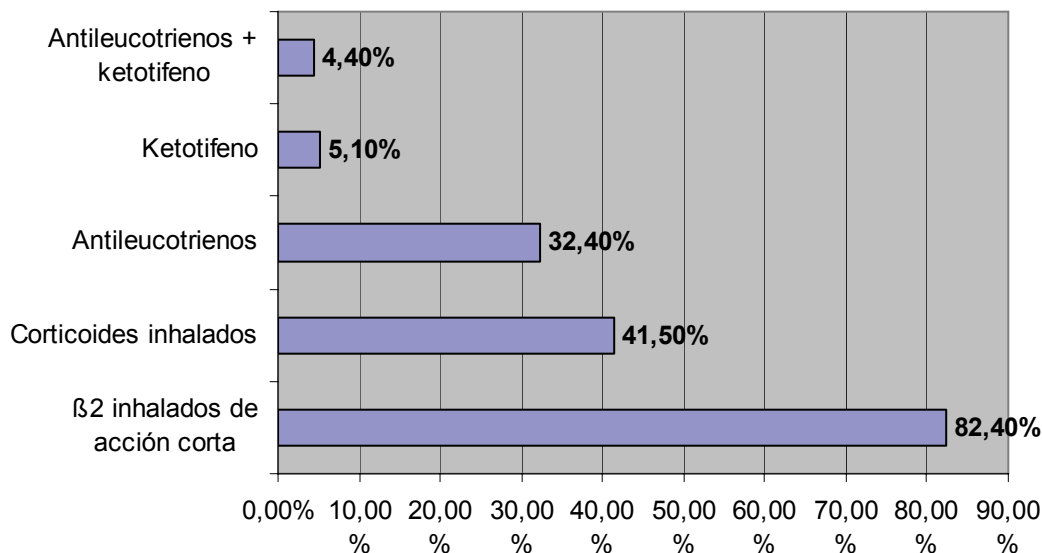


Figura 25. Porcentaje (%) de fármacos utilizados en niños con sibilancias recurrentes.

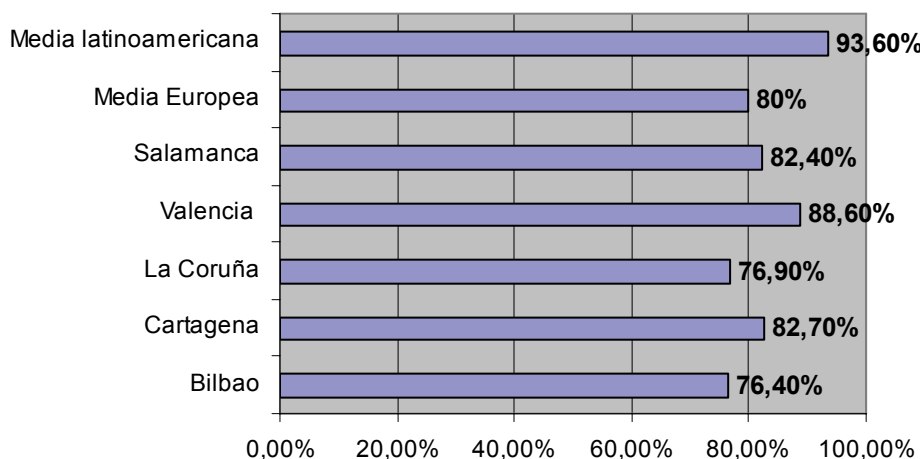


Figura 26. Porcentaje de utilización de β_2 inhalados de acción corta en centros españoles del estudio EISL y medias europeas y latinoamericana.

Cuando comparamos nuestros resultados con los primeros datos del estudio EISL [98] referidos a niños con SR, se observa que la utilización en Salamanca de β_2 inhalados de acción corta es similar a la observada en el resto de centros españoles

estudiados, salvo Valencia con cifras más elevadas, y a la media europea, pero inferior a la utilizada en Latinoamérica. Figura 26.

Al valorar la utilización de corticoides inhalados como terapia de mantenimiento, Salamanca se encuentra en un lugar intermedio de uso, entre el 31,7 % de Bilbao y el 73,3% de Cartagena. Figura 27.

La discordancia entre centros españoles con respecto a la utilización de CI no se explica, como hemos visto anteriormente por la prevalencia de sibilancias recurrentes (figura 20), al contrario mientras Bilbao presentaba un 18,6 % de niños con SR, Cartagena bajaba al 16,2 %. Probablemente prácticas locales, sobre diagnóstico de asma o sibilancias recurrentes a partir de 3 episodios de sibilancias en estas edades pueda influir.

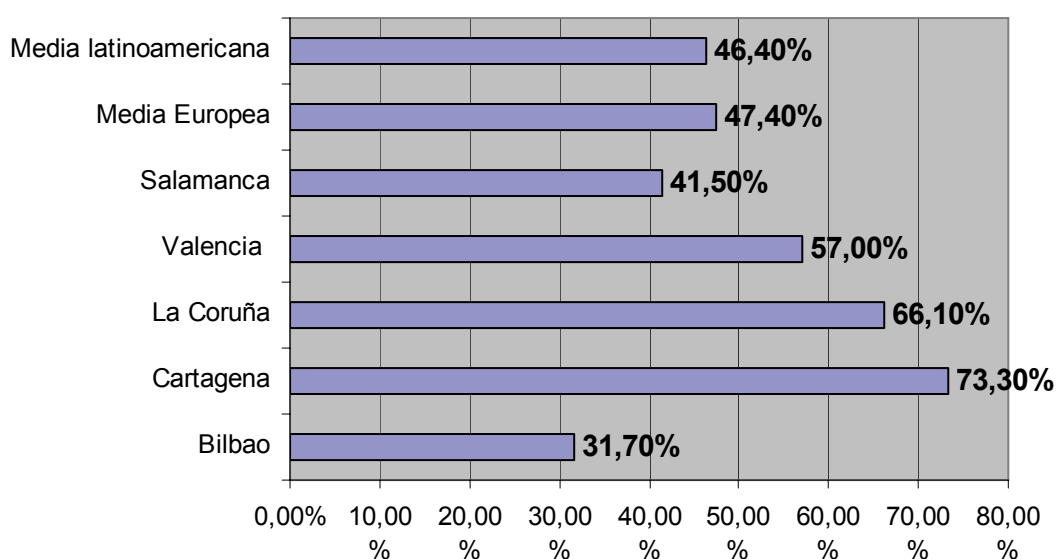


Figura 27. Porcentaje de utilización de corticoides inhalados en centros españoles del estudio EISL y medias europeas y latinoamericana.

Con respecto a la utilización de antileucotrienos, destacan Salamanca y Cartagena en cuanto a su uso comparado tanto con el resto de provincias españolas, como con Latinoamérica. En este último caso se podría plantear la falta de recursos en algunos de los países latinoamericanos para la utilización de este tratamiento, pero no justifica las diferencias con otros centros españoles. Figura 28.

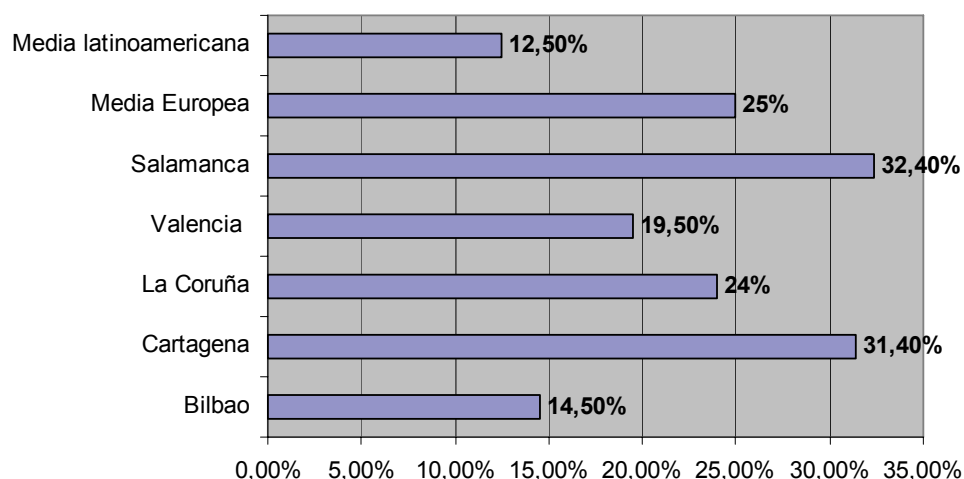


Figura 28. Porcentaje de utilización de antileucotrienos en centros españoles del estudio EISL y medias europeas y latinoamericana.

Podrían influir en estos resultados prácticas locales y la utilización de guías y protocolos basados en fenotipos[7, 113] donde recomiendan que en asma episódica frecuente en menores de 3 años con Índice Predictivo de Asma negativo (IPA -) se utilice como terapia de mantenimiento alternativa (de elección sería no poner tratamiento), en primer lugar los antileucotrienos, dado que en esta edad la mayoría de los episodios de sibilancias son post bronquiolitis y/o están producidos por virus, donde la utilidad de los CI es dudosa [114, 115] y los antileucotrienos podrían ser útiles para reducir el número de exacerbaciones producidas por virus y para disminuir la inflamación bronquial en niños atópicos[116, 117].

Existe evidencia epidemiológica de que múltiples factores prenatales pueden afectar la morbilidad respiratoria en edades tempranas. No son bien conocidos los mecanismos por lo que estos factores actúan. Se supone que lo hacen a través de diversas vías sobre el desarrollo pulmonar, favoreciendo la inflamación alérgica y no alérgica, y la remodelación de las vías respiratorias. Queda por determinar si alguno de estos factores, presentes durante la gestación, que predisponen a desarrollar sibilancias recurrentes supone un mayor riesgo de asma en edades posteriores.

Algunos autores defienden que un factor de riesgo que podría tener un papel en la aparición de SR en los primeros meses de vida y/o en la patogenia del asma podría

ser el paracetamol, habiendo relacionado la ingesta de paracetamol por la madre durante el periodo de gestación y SR en el primer año de vida del niño [66, 118], en meses posteriores y la etapa preescolar [64, 119] o en etapas posteriores de la vida del niño [66, 67, 119, 120]. También se ha relacionado la toma de paracetamol durante los primeros años de vida con el desarrollo posterior de asma, eccema o alergia[67, 121], en ocasiones asociados a determinados polimorfismos, como describen recientemente Perzanowski et al[122].

Entre los mecanismos biológicos que podrían estar implicados, para tal asociación estaría la inflamación de la vía aérea, causada por factores oxidantes secundarios a la reducción de la concentración de glutatión en el pulmón debida al paracetamol y la estimulación de los linfocitos T-helper 2 (Th2) que aumentarían la expresión fenotípica de enfermedad alérgica[123].

Otros autores también sugieren que al cambiar la costumbre de utilizar aspirina como antipirético por paracetamol se puede aumentar el desequilibrio de citocinas Th1/Th2 en niños genéticamente predispuestos[124]. Durante la resolución de las infecciones virales respiratorias comunes, la prostaglandina E2 (PGE2) se produce a través de las acciones de ciclooxigenasa-2 (COX-2). La aspirina, pero no el paracetamol, inhibe la actividad de la COX-2. La PGE2 promueve Th2 e inhibe la generación de citoquinas de tipo Th1.

A pesar de lo observado en los trabajos anteriores, otros autores no han encontrado asociación entre la toma de paracetamol por parte de la madre gestante o del niño en los primeros años y la presencia de sibilancias recurrentes o asma en edades posteriores, como refleja un estudio prospectivo publicado por Lowe et al en 2010[125].

En la figura 29 se expresa el número de madres que tomaron paracetamol durante la gestación. En nuestro estudio no hemos hallado relación estadísticamente significativa entre la toma de paracetamol durante la gestación de 1 a 4 veces al mes, y la presencia de sibilancias recurrentes, durante el primer año de vida (Figura 24), coincidiendo con lo aportado por Kang et al en 2009 [126], y en contra de la informado por Persky et al en 2008 [118].

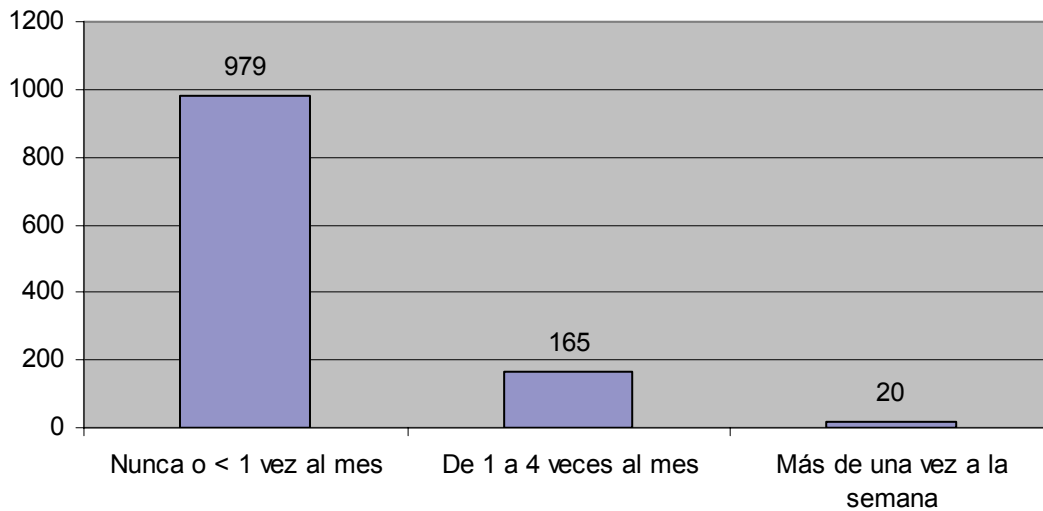


Figura 29. Número de madres que tomaron paracetamol durante la gestación y frecuencia con que lo tomaron.

A pesar de que los hijos de madres que habían tomado paracetamol de 1 a 4 veces durante la gestación presentaron más sibilancias recurrentes, no se detectó asociación estadísticamente significativa. Figura 30.

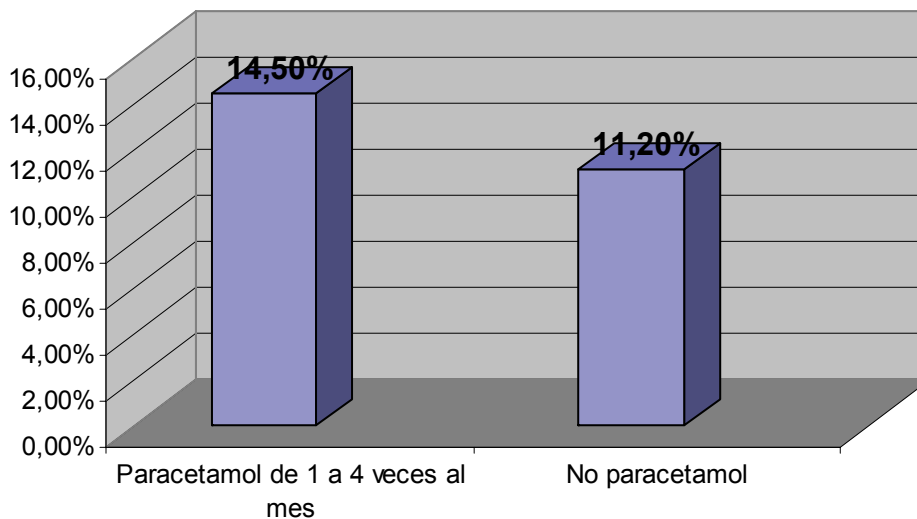


Figura 30. Porcentaje de niños que han presentado SR cuyas madres han tomado paracetamol de 1 a 4 veces durante el embarazo o si no lo ha tomado.

De todas formas, una revisión publicada en el año 2010 [127] sobre los últimos 8 estudios publicados con respecto a la ingesta de paracetamol durante el embarazo y el posterior desarrollo de asma en niños, en 7 de ellos indican que puede haber una relación causal, pero en la mayoría no se estudiaron posibles efectos de confusión, solo en un estudio danés de Rebordosa [119] se citaron algunos factores que podían influir en los resultados, como son la relación de la toma de paracetamol con enfermedades de la madre y el hecho de que las madres asmáticas toman más paracetamol que aspirina o ibuprofeno cuando precisan un antitérmico o calmante.

Recientemente García-Marcos et al en la provincia de Murcia [68] han estudiado la posibilidad de que la influencia del paracetamol durante la última etapa del embarazo sobre el desarrollo de sibilancias en preescolares pueda estar modificada por el hecho de que la madre sea asmática describiendo que la ingesta de paracetamol al menos una vez al mes durante el último trimestre de la gestación se asocia con sibilancias en niños preescolares solamente cuando las madres no son asmáticas, esta relación no se vio influenciada por el tabaquismo materno.

Por el contrario en un estudio prospectivo realizado en el año 2009 por Kang et al en la Universidad de Yale [126] en 1.505 mujeres embarazadas y sus hijos, no solo no encontraron relación causal entre la toma de paracetamol durante la gestación y el desarrollo de SR en los niños si no que además apuntan la posibilidad de que la ingestión durante el tercer trimestre podría ser un factor de protección.

También ha habido discordancias con respecto al efecto del paracetamol dependiendo del momento de su toma durante el embarazo. En los casos en que se ha observado mayor relación cuando se ha ingerido en el primer trimestre, no parece que explicarse por la hipótesis que implica al glutatión ya que las vías respiratorias no están aún formadas durante el primer trimestre [127], teoría que si podría explicar la asociación cuando la ingesta se ha hecho en el tercer trimestre puesto que en esta época de la gestación si está formado el epitelio pulmonar.

En definitiva, los datos actuales son insuficientes para concluir que el uso de paracetamol durante el embarazo provoque asma en los niños. El paracetamol continúa siendo el analgésico y antipirético de elección durante el embarazo, son por tanto

necesarios más estudios para determinar la posible influencia del paracetamol durante la gestación en el desarrollo de SR o asma en los primeros meses de vida del niño o en años posteriores. [127]

Cuando se publiquen los datos totales del EISL con todos los centros donde se realizaron los estudios, con un número importante de casos, probablemente se pueda aportar más luz a este tema controvertido, sobre todo durante el primer año de vida del niño, y con resultados variables en este momento y a veces contradictorios.

Se ha postulado que el aumento de la prevalencia de asma en las últimas décadas pueda ser el resultado de cambios en la vida de la madre durante la gestación. Factores como la alimentación, podrían tener un efecto considerable en el desarrollo del feto, la expresión genética o inducir cambios epigenéticos en la expresión de genes que pudieran tener repercusión en el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y/o asma. En modelos animales se ha demostrado que la ingesta de vitamina E, zinc y vitamina D modifica el desarrollo pulmonar del feto, que junto a los ácidos grasos poliinsaturados, son capaces de modular las respuestas de células T. [128].

La dieta actual en los países desarrollados es diferente de la que tuvieron generaciones precedentes, así la utilización de alimentos que han sido procesados, almacenados y transportados a grandes distancias es habitual lo que contrasta con la alimentación tradicional donde la producción y comercialización era a nivel local y el producto se comía poco después de la cosecha. Pero aunque esto parece evidente es muy difícil cuantificar los cambios relativos en cuanto a variedad y alteraciones en los nutrientes alimentarios que pudieran influir en el desarrollo del asma.

En la actualidad existe un creciente interés en la posibilidad de que el asma infantil pueda verse influida por la dieta materna durante la gestación o la propia dieta del niño durante la infancia temprana.

Con respecto a la dieta infantil, hay estudios que han aportado datos referentes a una cierta protección de la dieta mediterránea con respecto al asma en escolares y niños mayores [72, 73, 129].

Un estudio publicado en 2011 por Loss y el Grupo de estudio GABRIELA en 8.344 niños en edad escolar de zonas rurales de Alemania, Austria y Suiza han demostrado que la ingesta de leche de vaca sin cocer y pasteurizar disminuye de forma significativa en estas edades las sibilancias recurrentes y asma, este efecto no lo han encontrado si se aportaba la leche cocida. Como hipótesis sugieren que el efecto protector del consumo de leche cruda en el asma podría estar asociado con la fracción proteica del suero de la leche, ya que no han encontrado diferencias con la carga bacteriana ni el tipo de grasa [130].

Varios autores han relacionado diversos aspectos de la dieta materna durante la gestación con el desarrollo de asma y sibilancias en niños mayores. Así se ha relacionado una disminución de las sibilancias a los 6,5 años de vida [72, 131] con una mayor ingesta de pescado, frutas o verduras por la madre durante la gestación. Otros autores encuentran relación directa entre la dieta mediterránea y la disminución de sibilancias [78, 132]. Otro estudio relaciona la ingestión frecuente de frutos secos por la madre durante la gestación con una mayor prevalencia de asma en los primeros 8 años de vida, pero no lo asocia con la ingesta de pescado, vegetales o fruta [133].

Willers et al en 2007 al estudiar diversos alimentos consumidos por la madre durante el embarazo solo encuentran asociación, como factor protector con sibilancias en el niño a los 5 años con la manzana y el pescado [134]. Por el contrario otros estudios no encuentran relación entre alimentación durante el embarazo y sibilancias en los niños a los 3 años de edad [135] o en edades posteriores como describe Shaheen et al en 2009 en el estudio ALSPAC [136].

Aunque hay menos estudios realizados sobre el efecto de la alimentación materna durante la gestación en los niños de edades más tempranas, algunos autores han estudiado la influencia de determinados nutrientes durante la gestación y el desarrollo de SR o asma en los primeros meses de vida, así Miyake et al [74] describen como una mayor ingesta de productos lácteos, calcio y vitamina D y de ácido alfa-linolénico y ácido docosahexaenoico [137] durante el embarazo se asocia con una disminución de las SR a los 16 y 24 meses de edad pero este efecto no lo encontró con una mayor ingesta de frutas, verduras, hortalizas y antioxidantes, aunque si se observaron relación con una menor incidencia de eccema [75],

Castro et al encuentra asociación entre la ingestión de aceite de oliva durante la gestación y la menor incidencia de SR en los niños menores de un año[76] y otros autores relacionan una mayor ingesta de Vitamina E, Zinc y antioxidantes con menor presencia de SR a los 2 años de edad[77, 138].

Por el contrario, según Håberg et al en un estudio realizado en 32.077 niños noruegos nacidos entre los años 2000 y 2005 y publicado en el año 2009, describe como la ingesta de ácido fólico durante el primer trimestre de la gestación se ha asociado con un aumento de sibilancias y de infecciones respiratorias en los primeros 18 meses de vida [139], los autores apuntan como hipótesis diversos mecanismos epigenéticos por la capacidad de metilación del ácido fólico.

La dieta mediterránea se caracteriza por el consumo elevado de alimentos de origen vegetal, frutas, verduras, pan y cereales de grano entero, así como de legumbres y frutos secos, un consumo bajo o moderado de productos lácteos y huevos, cantidades limitadas de carne y aves de corral y un consumo moderado de vino. Este patrón de dieta se considera baja en ácidos grasos saturados, rica en hidratos de carbono, fibra y antioxidantes, y tiene un alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados y n-3 ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), que son los principales derivados del aceite de oliva, y algunos pescados.

Aunque el cuestionario que hemos empleado en nuestro estudio no estaba específicamente diseñado para valorar la dieta mediterránea, tal como se especificó en material y métodos, se ha considerado que la madre practicaba este tipo de dieta cuando respondió a las diversas preguntas sobre alimentos concretos de la siguiente forma: “Toma aceite de oliva y pescado blanco o azul *tres o mas veces a la semana* y fruta/zumo *tres o mas veces a la semana* y verdura fresca *tres o mas veces a la semana* o ensalada *tres o mas veces a la semana* o verdura cocinada *tres o mas veces a la semana* y legumbres *tres o mas veces a la semana* o cereales (pan) *tres o mas veces a la semana* o pasta *tres o mas veces a la semana* y huevos dos o *mas veces a la semana* y leche o yogurt *tres o mas veces a la semana*”. Debido a que el consumo de alcohol no se recomienda para mujeres embarazadas y la cohorte tenía una prevalencia muy baja del consumo de alcohol, esta variable se excluyó del análisis.

En nuestro estudio 649 madres (55,7 %) habían seguido una alimentación considerada como dieta mediterránea (figura 31), hemos encontrado que este tipo de dieta durante la gestación es un factor protector para el desarrollo de sibilancias durante el primer año de vida del niño. Figura 32.

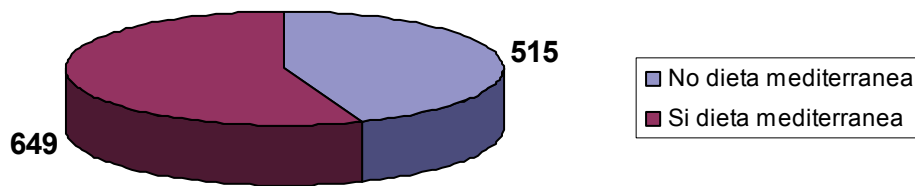


Figura 31. Número de madres que han seguido dieta mediterránea durante la gestación

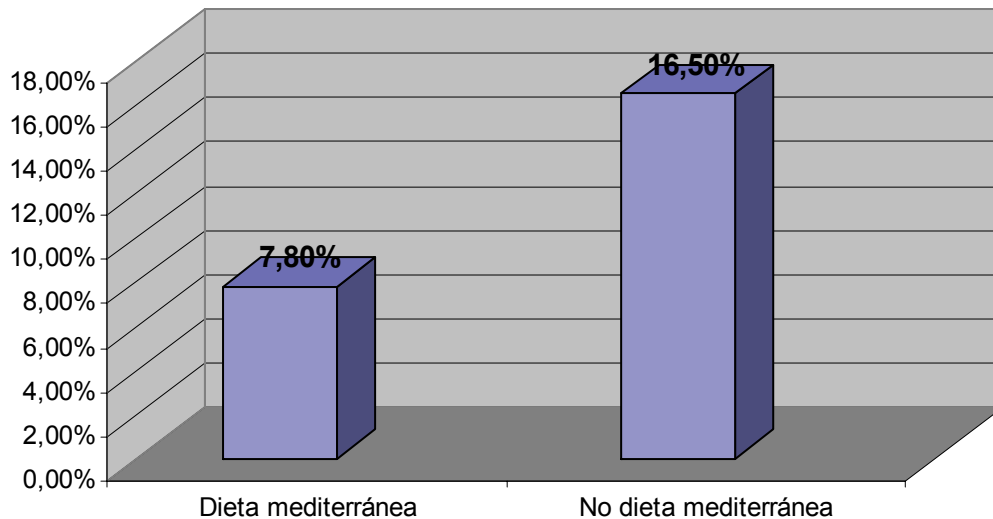


Figura 32. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños menores de un año cuyas madres consumieron o no dieta mediterránea durante la gestación.

Nuestros resultados coinciden con los de Castro Rodríguez et al [76] si bien en este caso cuando realizan el estudio multivariante solamente la ingesta habitual por la madre de aceite de oliva es significativa.

Por el contrario, los hijos de madres que reconocieron ingerir comida rápida durante la gestación 3 o más veces a la semana presentaron 3 veces más episodios de sibilancias recurrentes, figura 33, al igual que describen otros autores[73].

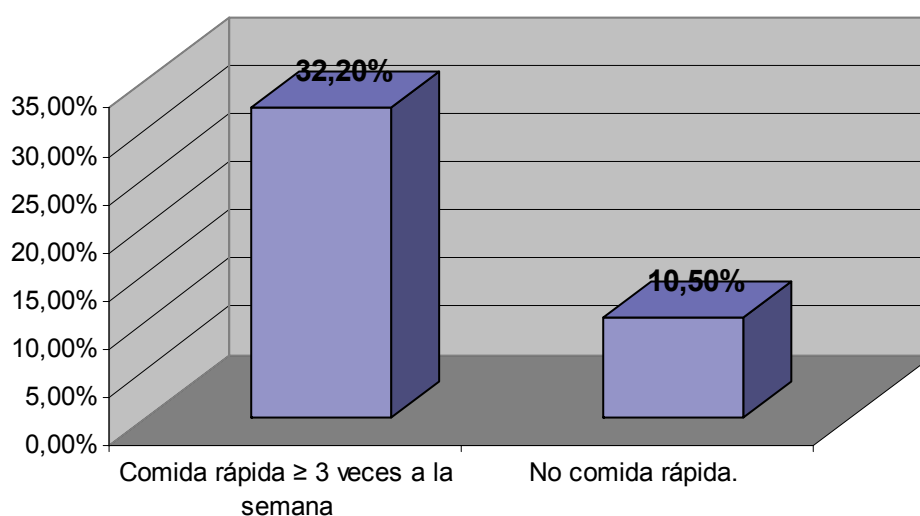


Figura 33. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños menores de un año cuyas madres tomaron más de 3 veces a la semana comida rápida durante la gestación.

Son muy pocos los trabajos realizados hasta la fecha que estudien la ingesta de la madre en el embarazo y sibilancias en los primeros meses de vida, al contrario que cuando se estudian dieta prenatal y desarrollo de sibilancias o atopia en edades posteriores como pone de manifiesto una reciente revisión de Chatzi et al en 2009[140].

Son necesarios más estudios sobre sibilancias recurrentes en las primeras edades de la vida en relación con la ingesta materna durante el embarazo para llegar a conclusiones en este aspecto, probablemente cuando el estudio EISL aporte los datos de todos los centros donde se ha estudiado esta variable contribuya a aportar luz sobre este problema.

Realmente es muy probable que los cambios de dieta por si sola no sean responsables del aumento del asma o de SR en los primeros años de vida, por lo que nuestro grupo ha estudiado la interacción de distintos factores, sobre todo en niños genéticamente predispuestos, como se expone más adelante.

Es frecuente que se utilicen anticonceptivos orales durante los meses/años previos al embarazo y ocasionalmente, por descuido o equivocación, incluso durante alguna semana al comienzo del embarazo, sobre todo en mujeres jóvenes con embarazo no deseado[141].

En nuestro estudio 639 madres (54,9 %) nunca habían tomado anticonceptivos orales, el tiempo que tomaron el resto de madres se expresa en la Figura 34.

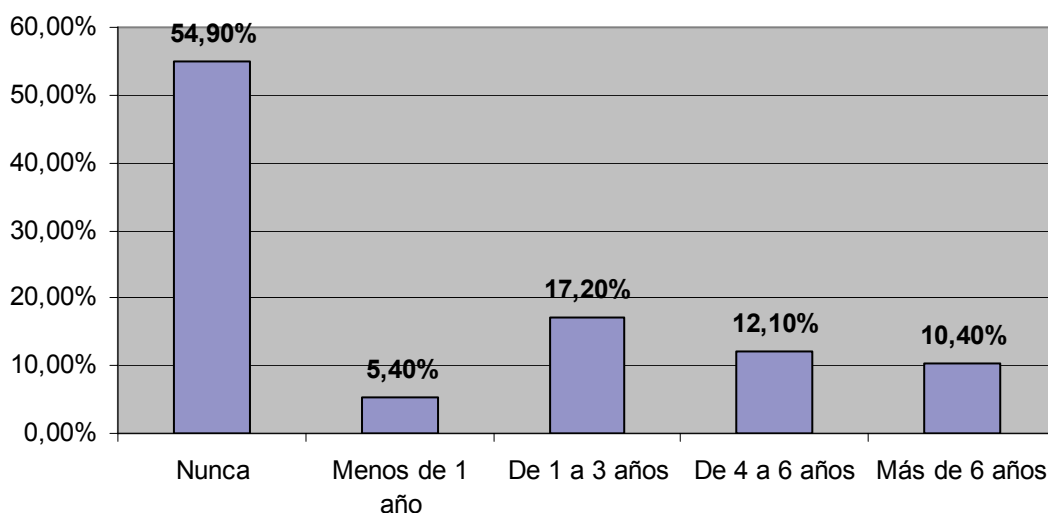


Figura 34. Tiempo de toma previa al embarazo de anticonceptivos en %.

Aunque en nuestro estudio se ha detectado asociación estadísticamente significativa entre la toma previa de anticonceptivos por la madre y haber presentado el niño alguna vez sibilancias durante el primer año de vida, no se ha encontrado relación con respecto a sibilancias recurrentes. Figura 35.

Algunos autores han informado de que los efectos biológicos de los anticonceptivos hormonales permanecen en la mujer meses o años después de la suspensión [142]. Dado que la progesterona interviene en los cambios inmunológicos

que se producen durante la gestación, es posible que el uso de anticonceptivos orales que contienen progesterona, antes del embarazo, puedan alterar el equilibrio inmunológico y favorecer el desarrollo de linfocitos de tipo Th2 e influir en el desarrollo del aparato respiratorio fetal [143]. En 1997 Wjst et al postulan que el uso por la madre de anticonceptivos orales antes del embarazo puede aumentar el riesgo de asma en el niño.[69]

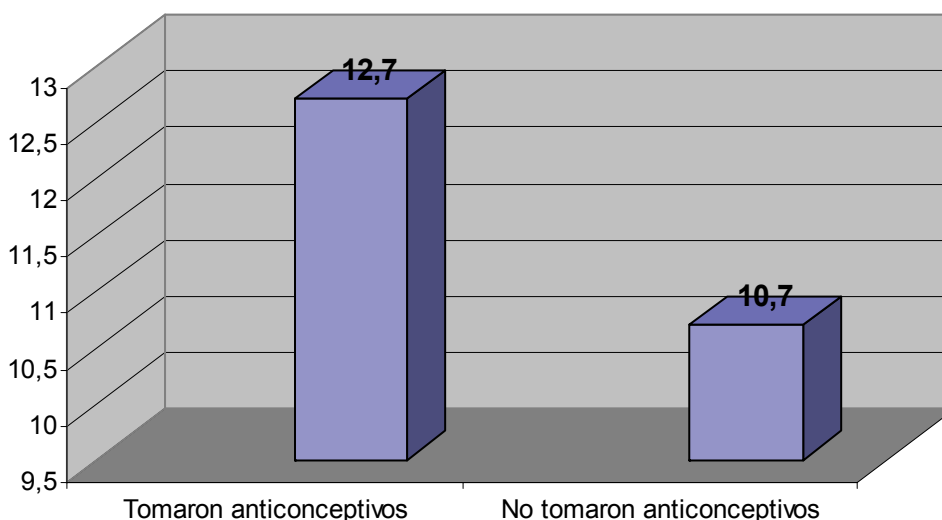


Figura 35. Porcentaje de sibilancias recurrentes durante el primer año de la vida según la madre haya tomado o no anticonceptivos orales previamente.

Desde entonces se han publicado algunos artículos que plantean en algunos casos débiles asociaciones, Brooks et al en 2004 describieron asociación con la toma de anticonceptivos en la madre y asma en los niños a la edad de 11-12 años[144], Keskinisula et al en 2006 encuentran asociación con rinitis, pero no con asma en niños de 5-6 años, aunque solo cuando las madres habían tomado anticonceptivos orales con contenidos altos de progesterona [145], y Osman et al en el año 2009 encontraron asociación débil pero estadísticamente significativa con la toma previa de anticonceptivos y sibilancias en menores de 3 años, sexo femenino y sin antecedentes de eczema, los mismos autores en las conclusiones afirman que los resultados no son concluyentes[146].

En cuanto al uso de anticonceptivos y su efecto en los primeros meses de vida Hancock et al en un amplio estudio prospectivo de 62.225 niños noruegos y sus madres publicado en 2011, seguidos hasta los 6, 18 y 36 meses de edad del niño, no encuentran relación con la toma de anticonceptivos combinados (estrógenos-progesterona), los más habituales, y solo describen una débil asociación cuando las madres habían tomado anticonceptivos con progesterona solo[71]. Los mismos autores reconocen que la pequeña asociación exclusivamente con las píldoras de progesterona puede haber incurrido en factores de confusión por lo que recomiendan que futuros estudios se realicen por separado con los tipos de anticonceptivos orales existentes en el mercado.

En el estudio EISL se han estudiado varias enfermedades o problemas maternos durante la gestación y alteraciones perinatales: Hipertensión, amenaza de aborto, infecciones durante el embarazo, diabetes gestacional, mala presentación, rotura prematura de membranas, problemas de la placenta, sufrimiento fetal, hipoxia, prematuridad, vueltas de cordón, trauma obstétrico, utilización del forceps o ventosa y parto por cesárea.

De todas estas variables solamente hemos detectado asociación entre la rotura prematura de aguas y cesárea y sibilancias al menos una vez durante el primer año de vida y entre cesárea y sibilancias graves, pero ninguna de estas variables se ha relacionado con sibilancias recurrentes. Keski-Nisula en una muestra de 410 mujeres finlandesas y sus hijos publicado en el 2010, solamente encontraron relación entre rotura prematura de membranas y la presencia de sibilancias en los primeros 18 meses de vida, y relacionaron el parto por cesárea con menor sensibilización alérgica al año, pero no con sibilancias[147].

En nuestro trabajo 426 niños que nacieron por cesárea en la provincia de Salamanca, y no encontramos relación estadísticamente significativa con la presencia de sibilancias recurrentes durante el primer año de vida del niño. OR: 1,21 (0,88-167).
Figura 36.

En el momento actual todavía hay controversias y resultados dispares al valorar la importancia del parto por vía vaginal con respecto a la cesárea y la presencia de sibilancias /asma en los primeros meses /años de vida o futuras alergias. Se ha postulado

por algunos autores que el recién nacido por vía vaginal se contamina con la microflora de la madre cuando pasa por el canal del parto, mientras que cuando el niño nace por cesárea se produciría un retraso en dicha colonización, y esta carencia de microflora durante los primeros meses de vida podría alterar la respuesta inmune a favor de un patrón Th2 que podría favorecer de manera eventual la respuesta IgE, ya que la exposición a los primeros alérgenos se realizaría cuando el intestino del recién nacido es estéril[148-150].

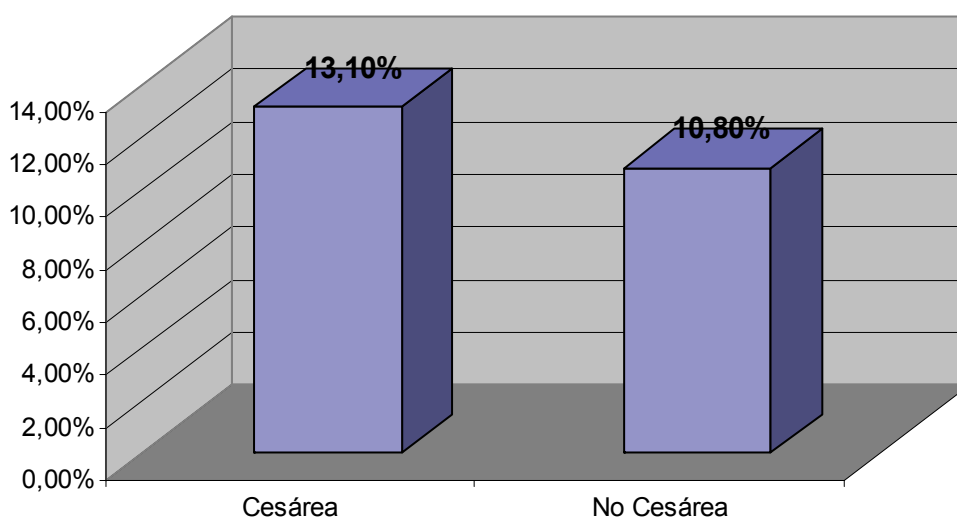


Figura 36. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños que nacieron por cesárea o parto vaginal.

Apoyan esta hipótesis los resultados obtenidos por Tadaki et al que en el año 2009 detectaron asociación entre el nacimiento por cesárea y mayor presencia de sibilancias al año de vida, observando cifras superiores de IL- 8 en estos niños[151]. Otros autores como Roduit et al encuentran asociación, cesárea como factor de riesgo, con sibilancias y asma en niños a los 8 años pero más acentuada cuando los padres de los niños estudiados eran alérgicos[152]. Tollånes et al en Noruega, en un estudio con 1.756.700 sujetos, diseñado especialmente para valorar la influencia de la cesárea en el desarrollo de asma a los 18 años, encontró asociación estadísticamente significativa tanto cuando la cesárea fue programada como de emergencia, siendo la asociación fuerte en este último caso[153].

Hay autores sin embargo que encuentran relación como factor de riesgo, entre el nacimiento por cesárea y la atopía y rinitis a la edad de 9 años pero no con asma[149], tampoco Rusconi et al en 2007 encontraron asociación con asma a la edad de 6-7 años en un estudio que relacionaba accidentes obstétricos y enfermedades durante la gestación con los fenotipos asmáticos descritos [154].

A pesar de contar con estudios potentes durante la adolescencia y juventud, todavía hay controversias, cuando se estudia el nacimiento por cesárea con la aparición de sibilancias durante el primer año de vida, existiendo en este momento muchos menos estudios, siendo por lo tanto necesarios estudios multicéntricos más amplios para poder llegar a tener evidencia de la relación entre nacimiento por cesárea y asma en los primeros meses de vida. Probablemente el estudio EISL pueda aportar datos en este aspecto.

A pesar de los importantes esfuerzos en investigación realizados en los últimos años, continua sin estar clara la importancia de los múltiples factores de riesgo posibles para la aparición de sibilancias en los primeros años de vida y su posible implicación en el desarrollo de asma en edades posteriores.

La mayoría de los episodios de sibilancias en niños pequeños están producidos por virus[87-89, 107, 155] y probablemente las infecciones víricas sean la causa de los resultados que hemos observado en nuestro trabajo en aquellos niños que acuden a guardería, a la que fueron 325 niños (27,9%), cifra equiparable a las descritas en el estudio EISL en España, que oscila entre el 12% de Cartagena y el 28,8% de Bilbao[81]. Hemos observado asociación estadísticamente significativa, como factor de riesgo, entre acudir a guardería y padecer sibilancias y sibilancias recurrentes en el primer año de vida. (figura 29), coincidiendo con lo observado por otros autores en esta edad, tanto para sibilancias aisladas [76, 86, 156-158] como para sibilancias graves [86]. Ello contrasta con otros estudios, como el de Simon et al de 2008 que no encuentran relación con los procesos de sibilancias en los niños que acuden a guardería durante el primer año de vida [159].

En nuestro estudio, los niños que acuden a guardería han presentado significativamente más sibilancias recurrentes que aquellos que no fueron. Figura 37.

En el estudio EISL sobre factores de riesgo para sibilancias en menores de un año [81], García-Marcos et al describen asociación estadísticamente significativa entre asistencia a guardería y sibilancias ocasionales (SO) (uno o dos episodios de sibilancias en el primer año de vida) en 9 de los 15 centros de los que aportan datos, no encuentran asociación en 3 centros latinoamericanos y 3 centros españoles (solamente en La Coruña hay relación significativa). Sin embargo, según los datos que aportan sobre SR, referidos a 16 centros, no encuentra asociación con 3 centros de América Latina, pero si en todos los centros europeos, donde se incluyen los 4 españoles que obtienen asociación estadísticamente significativa con la asistencia a guardería.

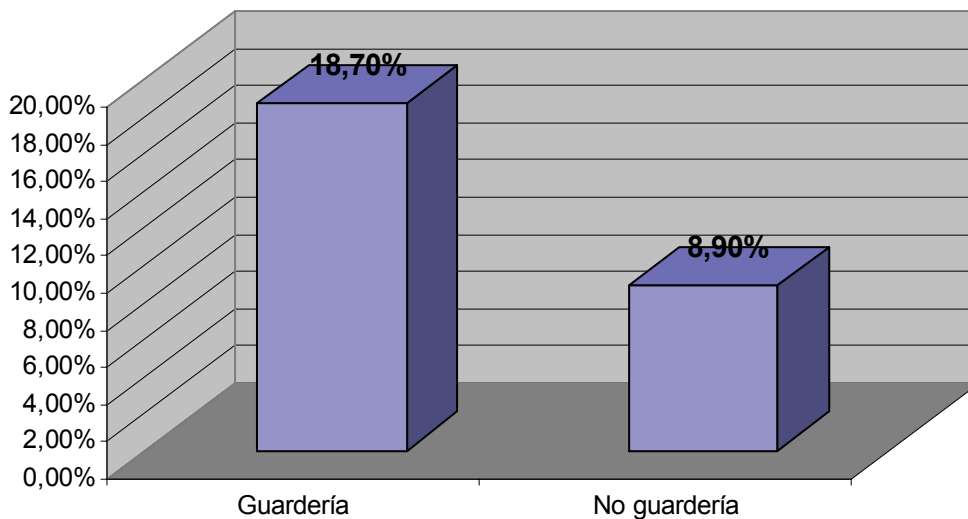


Figura 37. Porcentaje de niños con sibilancias recurrentes según acuden o no a guardería.

Aunque en la mayoría de los estudios la asistencia a guardería en el primer año de vida se asocia a un mayor número de visitas al médico [112] y de procesos de sibilancias recurrentes y en ocasiones de SG, y en este último caso se podría asociar al desarrollo de asma en edades posteriores [160], el número de episodios en estas edades no parece estar relacionado con el posterior desarrollo de asma según algunos estudios, por el contrario podría ser un factor protector [156]. Son necesarios más estudios de seguimiento a largo plazo para determinar el verdadero valor de la asistencia a guardería en los primeros años de vida y el posterior desarrollo de asma.

Probablemente, muy relacionado con la asistencia a guardería es el momento del primer resfriado del niño, en nuestro trabajo hemos hallado relación estadísticamente significativa entre haber presentado el primer episodio de resfriado durante los 3 primeros meses de vida y sibilancias al menos una vez y con sibilancias graves pero no con que el niño presente SR, lo que contrasta con los primeros datos publicados del estudio EISL[81] donde los 16 centros estudiados tanto en Latinoamérica como en Europa han encontrado esta relación.

Para explicar esta divergencia de nuestro estudio con el resto de resultados del estudio EISL se podría plantear el momento en que el niño empieza la guardería, dato no publicado en el EISL y que hubiera diferencias en ese momento con los países latinoamericanos donde tuvieran las madres una baja maternal menor que la española, pero esto no justificaría las diferencias con los centros españoles con los que como hemos expuesto anteriormente no hay diferencias por el hecho de que el resto sean ciudades costeras. Solamente la proporción importante de población rural muy dispersa, propia de Castilla y León, que está incluida en el estudio de Salamanca y que en el resto de centros españoles sea sobre todo población urbana, posiblemente ya que no está recogido en el estudio, pueda ser una causa de esta diferencia en los resultados.

Las razones del aumento de prevalencia del asma no se conocen bien y no pueden explicarse con los conocimientos actualmente existentes, es necesario investigar otros factores de riesgo novedosos que podrían predisponer a la aparición de SR o asma.

El presente estudio se ha centrado en otros factores, distintos a la infección, que pudieran tener relevancia tanto en la presencia de sibilancias como de SR. En este sentido no hemos hallado diferencias significativas, con respecto al sexo, ni por lo que respecta a sibilancias ni a SR, coincidiendo con algunos autores[159, 161] pero en contra de lo observado en otros estudios[60, 76, 107, 158, 162] que encuentran un predominio de sibilancias en varones. Tampoco hemos encontrado relación entre el sexo de los niños y las SG, al contrario que otros estudios[86].

En nuestro trabajo 603 niños fueron varones. El 12,4 % de ellos presentaron sibilancias recurrentes frente al 10,8 % de las niñas. No se detectado ha asociación. OR: 1,14 (0,83-1,57). Figura 38.

En los datos aportados en las primeras publicaciones del EISL[81], hay datos contradictorios al respecto, por una parte cuando se relaciona el sexo varón con haber presentado SO, solamente 4 centros de los 15 estudiados encuentran asociación estadísticamente significativa, por el contrario los datos obtenidos en este estudio referidos al sexo y SR, en 13 de los 16 estudios reportados encuentran significación estadística con el sexo varón como factor de riesgo, en este último caso 2 centros latinoamericanos Belo Horizonte y Porto Alegre (Brasil) y uno español (Bilbao) no encuentran asociación como ha ocurrido en Salamanca[110]. Es muy probable que se produzca interacción con otros factores de riesgo y protectores, tanto en Latinoamérica como en Europa y serán necesarios estudios específicamente diseñados para detectarlos

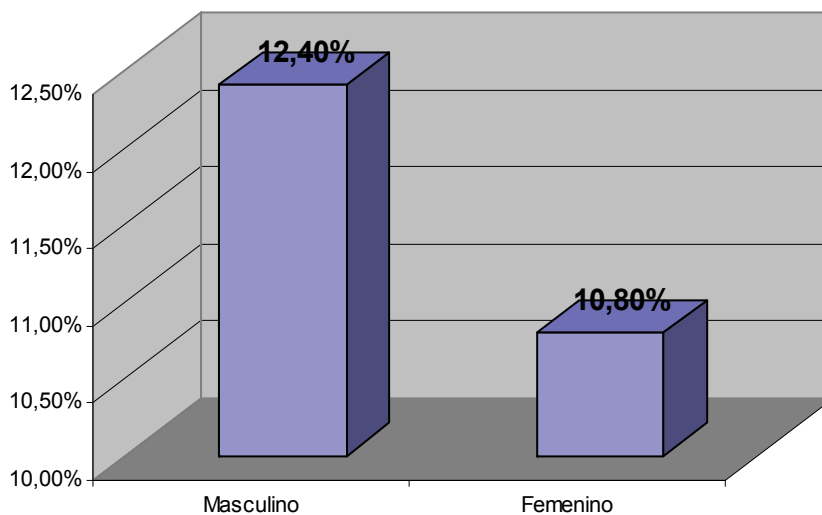


Figura 38. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños/ niñas menores de un año.

Con respecto al peso al nacimiento (PRN), a pesar de que algunos estudios señalan que los niños con bajo peso al nacer tienen más riesgo de padecer sibilancias e infecciones respiratorias [163, 164], en algunos casos con implicaciones en la edad adulta[165], en nuestro estudio no hemos encontrado asociación con respecto al PRN y sibilancias en al menos una ocasión o SG al igual que otros autores [86, 107, 111] pero si ha habido relación estadísticamente significativa entre niños con PRN al nacer igual o

menor de 2499 gr. y sibilancias recurrentes, actuando el bajo peso como factor protector, ya que estos niños presentan menos SR.

Hay autores que encuentran más episodios de sibilancias en niños con bajo peso al nacer[77, 163] pero hay que considerar que los estudios que encuentran asociación entre el bajo peso al nacer y SR se basan en poblaciones con peso muy inferiores a las de nuestro estudio[164]. El hecho de que solamente 11 niños cumplieran las condiciones de haber pesado al nacer menos de 2,5 kilos y presentar SR, hace que haya que valorar con precaución este resultado.

Hemos observado al igual que otros autores[104, 157, 158, 161, 166, 167] asociación estadísticamente significativa, como factor de riesgo entre SR durante el primer año de vida y antecedentes familiares de asma o atopia. Pero en nuestro estudio se han mostrado como factor de riesgo los antecedentes exclusivamente maternos de asma, coincidiendo con otros autores [76, 161]. No hemos hallado relación entre SR con antecedentes familiares de rinitis o eczema, aunque si se ha establecido asociación entre madre con eczema y SG y hermanos con eczemas y haber padecido sibilancias en al menos una ocasión, siempre como factor de riesgo.

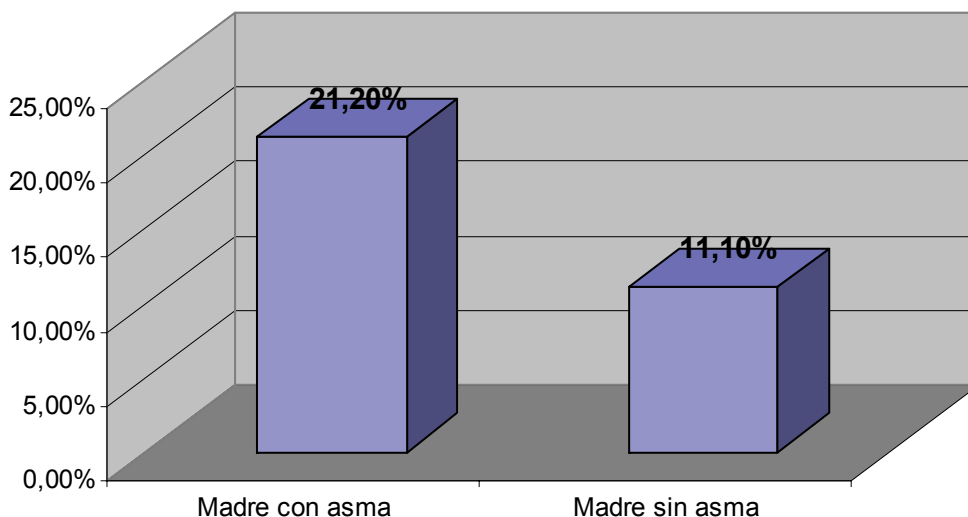


Figura 39. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños según su madre haya sido o no diagnosticada de asma

En nuestro trabajo, solamente 66 madres habían sido diagnosticadas de asma y de ellas 14 presentaron hijos con SR que presentan prácticamente el doble de sibilancias recurrentes que aquellos niños cuyas madres no eran asmáticas. Figura 39.

En los datos publicados hasta ahora del estudio EISL se ha encontrado asociación significativa entre antecedentes de asma en la familia (madre, padre y/o hermanos) en 12 de los 16 centros comunicados pero con desigual distribución, así mientras en Latinoamérica mostraron la asociación 10 de los 12 centros estudiados, en Europa solamente lo hicieron 3 de los 5 centros, así en España se describió relación significativa en Cartagena y Bilbao pero no en la Coruña o Valencia. [81].

Dado que según se ha descrito en la literatura, la probabilidad de que una madre que padezca una enfermedad atópica la transmita a su hijo es cuatro veces superior a la transmisión por vía paterna [168-170] y aunque no hay en el momento actual datos concluyentes sobre el mecanismo por el que se produce esta transmisión, una de las posibles explicaciones es que se derive de una interacción inmune entre la madre y el hijo[171]. Otra explicación podría ser el resultado de una huella genómica, según la cual, el gen de uno de los padres se expresa o manifiesta de un modo distinto al gen del otro progenitor. [18, 171]. De cualquier forma, nuestros resultados coinciden con algunos autores en la distinta asociación entre antecedentes de asma maternos y paternos en niños pequeños, [161], pero no con otros como García-Marcos et al que no encuentran esa diferencia en niños mayores en estudios referidos a la edad de 13-14 años de la fase II del ISAAC [172].

Los antecedentes familiares de asma son considerados como criterio mayor de riesgo de sibilancias atópicas tanto por Castro Rodríguez et al [28] como por Guilbert et al [90] al desarrollar un Índice Predictivo de Asma (IPA) partiendo de los fenotipos de sibilancias en la infancia.

No se han detectado, coincidiendo con otros autores[107, 173] diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de mascotas en el domicilio o tras el nacimiento y sibilancias al menos una vez. No obstante, cuando se individualiza el tipo de mascota, se ha observado una asociación inversa, estadísticamente significativa, entre sibilancias aisladas durante el primer año de vida y la presencia de gato o perro

tras el nacimiento del niño, lo que significaría que se comportan como factor protector, lo que coincide con lo observado por otros autores aunque en edades posteriores[174], pero que contrasta con el estudio SIDRIA-2 publicado por Lombardi et al en el año 2010, donde no encuentra asociación como factor de riesgo para el perro aunque si para el gato, tanto durante el primer año de vida como posteriormente[175]. En otros casos, exclusivamente referido a gatos, se detecta sensibilización a los 2 años de edad pero no aumento de sibilancias /asma, e incluso a los 5 años presenta efecto protector para el asma[176].

Con respecto a las SR, se ha detectado asociación estadísticamente significativa con la presencia de aves o hamster/conejo tanto al nacer el niño como posteriormente, pero como factor de agravante ya que en este caso los niños presentaron más SR durante su primer año de vida. Así los niños en cuyas casa había aves al nacer presentaron más del doble de SR que aquellos sin aves en casa al nacer. Figura 40.

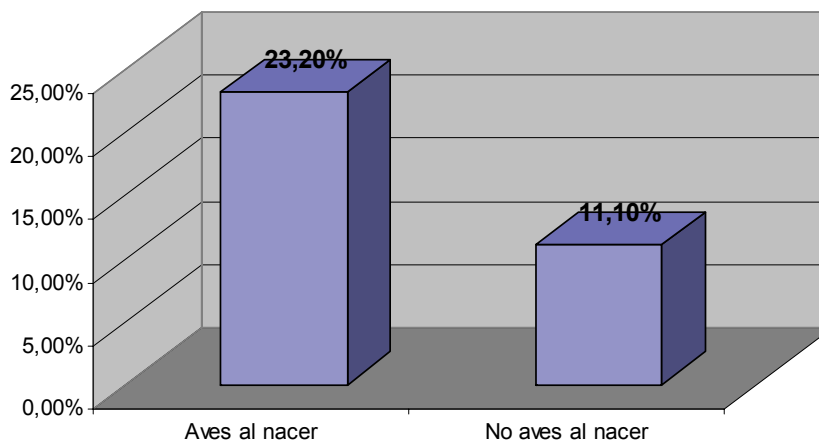


Figura 40. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños con aves como mascota al nacer o sin ellas.

Los resultados recogidos en otros estudios son muy variables, así Dong et al publican un estudio en 2011 sobre 8.819 niños de 25 distritos del norte de China, donde relacionan la exposición prenatal al tabaco con la presencia de animales en casa, y no encuentran relación con el asma en los 2 primeros años de vida pero si en niños preescolares, como factor de riesgo[173].

Otros autores relacionan la aparición de SR con mascotas y tabaquismo de la madre, asociado a determinados polimorfismos, con resultados discordantes[177, 178].

Al estudiar la presencia al nacimiento de conejo/hamster observamos que estos niños presentaron más del triple de sibilancias recurrentes que aquellos que no tenían esta mascota al nacer. Figura 41. Posiblemente estos datos requieran una muestra mayor para su confirmación.

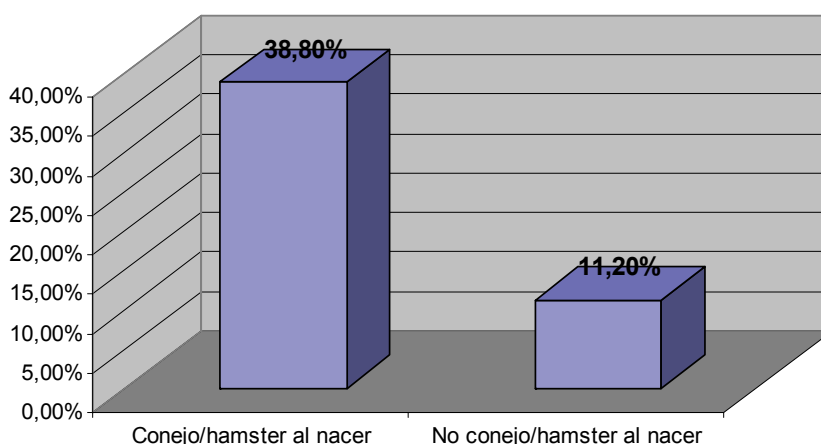


Figura 41. Porcentaje de niños con sibilancias recurrentes con conejo/hamster como mascotas al nacer.

En los primeros datos publicados del estudio EISL, se consideran las mascotas en casa de forma genérica, sin discriminación entre el tipo de mascota y de los 16 centros que aportan datos, solamente en uno: Valdivia (Chile) aparecen las mascotas en casa como factor protector ante sibilancias recurrentes, sin que encuentren asociación en el resto de centros ni de Latinoamérica ni de Europa[81].

Consideramos que son precisos más estudios, individualizando la mascota, ya que parece que su presencia comporta distintos riesgos tanto dependiendo del animal, como del tiempo de exposición y del momento de esta.

Con respecto a la lactancia materna hemos encontrado, al igual que otros autores[79, 80, 107], menor proporción de niños con sibilancias entre aquellos que recibieron lactancia exclusivamente materna durante más de 3 meses que entre los que tuvieron una lactancia menor o igual a 3 meses, observándose una asociación estadísticamente significativa tanto para sibilancias al menos en una ocasión como para SR en esta edad. Snijders et al en el estudio KOALA publicado en el año 2007 encuentran que una lactancia materna prolongada disminuye el riesgo de SR independientemente de que la madre sea o no alérgica o asmática[80]. Por el contrario Miyake et al en un estudio prospectivo en niños japoneses publicado en 2008 no encuentra relación entre el tiempo de lactancia materna y sibilancias en los dos primeros años de vida[179].

En nuestro estudio, 602 madres dieron LME más de 3 meses a sus hijos y estos niños presentaron sibilancias recurrentes en el 11,1 % de los casos, frente al 12,2 % de los niños con LME \leq 3 meses. El resultado es estadísticamente significativo OR: 1,53 (1,12-2,10). Figura 42.

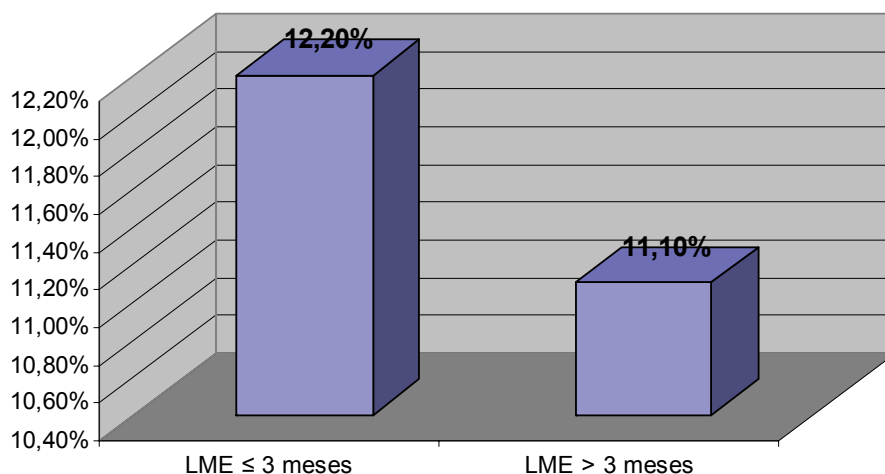


Figura 42. Porcentaje de niños con sibilancias recurrentes y tiempo de LME.

En los primeros datos del estudio EISL, publicados por García-Marcos et al en 2010 [81], los informes son contradictorios, así cuando refleja los resultados globales de los 16 centros que participan encuentra una relación estadísticamente significativa entre LME más de 3 meses y disminución de SR en los niños durante el primer año de vida,

lo mismo ocurre cuando los resultados de Latinoamérica y Europa de manera independiente. Ahora bien cuando informa sobre los resultados individuales de cada centro en Latinoamérica solamente las ciudades de Santiago y Valdivia (Chile) y las de Belo Horizonte, Sao Paulo y Curitiba (Brasil) presentan esta asociación. En España solamente Valencia y Bilbao la presentan, mientras La Coruña y Cartagena no encuentran relación estadísticamente significativa entre la duración de la lactancia materna y las sibilancias recurrentes durante el primer año de vida, lo mismo que ocurre en el estudio referido a la ciudad holandesa de Zwolle [86].

El hecho de que se trate de un factor protector contra las infecciones de forma exclusiva, está aún en discusión[180]. Recientemente ha aparecido un estudio donde se destaca el menor riesgo de sensibilización alérgica de los niños con lactancia materna[181] lo que contradice otros estudios también recientes[180, 182] que concluyen que la lactancia materna protege frente a las infecciones en los primeros meses de vida pero podría aumentar la alergia y asma en edades más tardías. Estudios específicamente diseñados para evaluar la LME y la alergia en edades posteriores parecen avalar esta hipótesis[182, 183] aunque se refieren no solamente a la presencia de sibilancias, sino a alergia en edades posteriores de las estudiadas por nuestro grupo.

Recientemente, Guilbert et al de la Universidad de Tucson (Arizona) han publicado un estudio [184] en el que han encontrado que la lactancia materna prolongada se asocia con aumento del riesgo de asma a los 6 años en hijos atópicos de madres asmáticas. También han descrito que cuanto más prolongada sea la lactancia materna (exclusiva o no) mejor es la función pulmonar a los 11 y 16 años de vida, pero paradójicamente, si la madre es asmática cuanto mayor duración tenga la lactancia materna, peor es la función pulmonar en el hijo.

A pesar de la amplia bibliografía que relaciona el tabaquismo materno durante la gestación y la posterior exposición al humo de cigarrillos con el desarrollo de sibilancias en los niños pequeños [76, 84, 85, 91, 185], así como la asociación entre sibilancias y asma y la exposición al tabaco en edades posteriores[186, 187], en algunos casos relacionándolos con determinados polimorfismos genéticos [178, 188], nuestro grupo no ha encontrado asociación entre haber fumado durante el embarazo o tabaquismo posterior del padre con SR en los niños durante el primer año de vida, igual

que refieren trabajos de otros autores[81, 151, 189]. Ahora bien, cuando estudiamos la relación entre el tabaquismo, independientemente en cada trimestre del embarazo, hemos detectado asociación estadísticamente significativa entre las madres que han fumado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, así como después del parto y la presencia de SR de sus hijos en el primer año de vida.

Datos similares encontraron Prabhu et al en el año 2010 [185] relacionándolo además con bajo peso del niño al nacimiento; sin embargo Lannerö et al en el año 2006 encontraron relación estadística solamente cuando las madres fumaron durante el 1º y 2º trimestre[190].

En nuestro estudio, donde fumaron 158 madres durante el embarazo, no encontramos asociación entre haber fumado durante la gestación y sibilancias recurrentes en menores de 1 año. OR: 1,16 (0,75-1,19).

Al analizar el tabaquismo por trimestres de gestación, sí encontramos relación estadísticamente significativa cuando la madre fumó durante el 2º trimestre. De hecho 117 madres fumaron en este tramo y sus hijos presentaron más sibilancias recurrentes. Figuras 43.

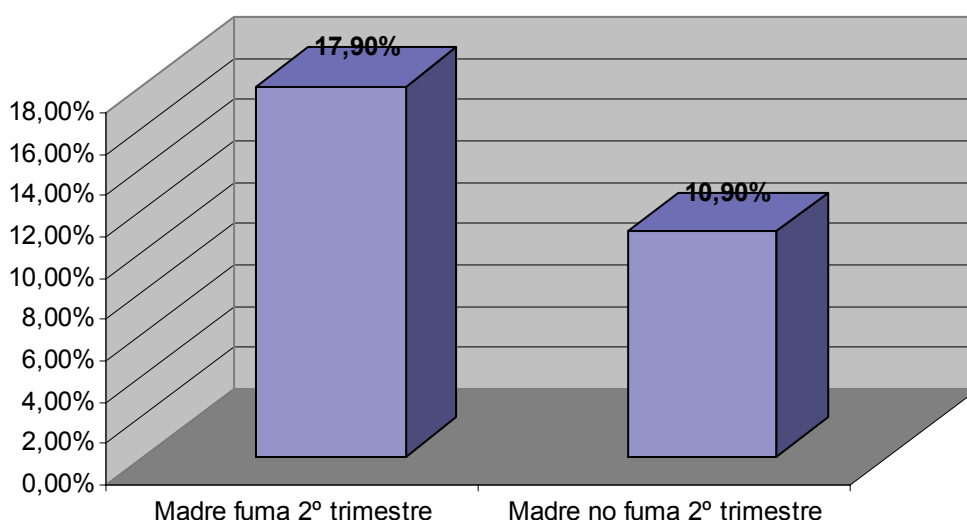


Figura 43. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños cuyas madres fumaron o no durante el 2º trimestre de la gestación.

Con respecto a madres fumadoras durante el último trimestre de gestación, fueron 106 y también se relacionan de manera estadísticamente significativa con sibilancias recurrentes, como factor de riesgo, sus hijos presentaron casi el doble de SR con respecto a aquellas madres que no fumaron en el tercer trimestre del embarazo. Figura 44.

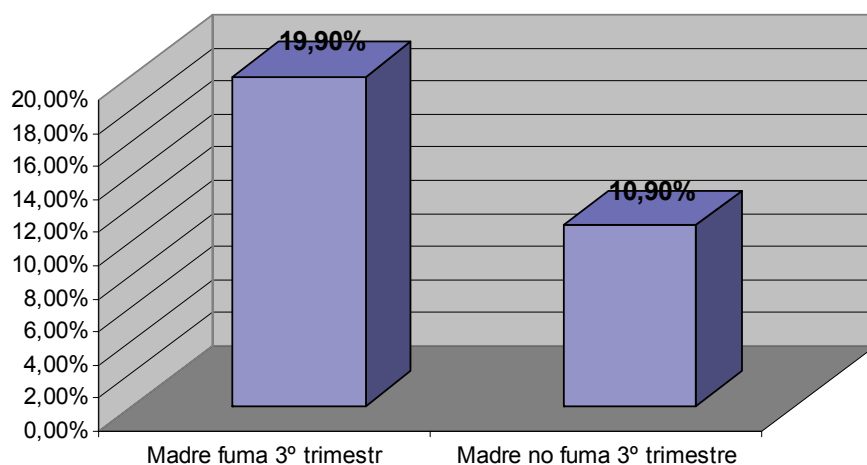


Figura 44. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños cuyas madres fumaron o no durante el tercer trimestre de la gestación.

Con respecto a las 228 madres fumadoras después del parto también existe correlación estadísticamente significativa, como factor de riesgo con sibilancias recurrentes en sus hijos menores de un año. Figura 45.

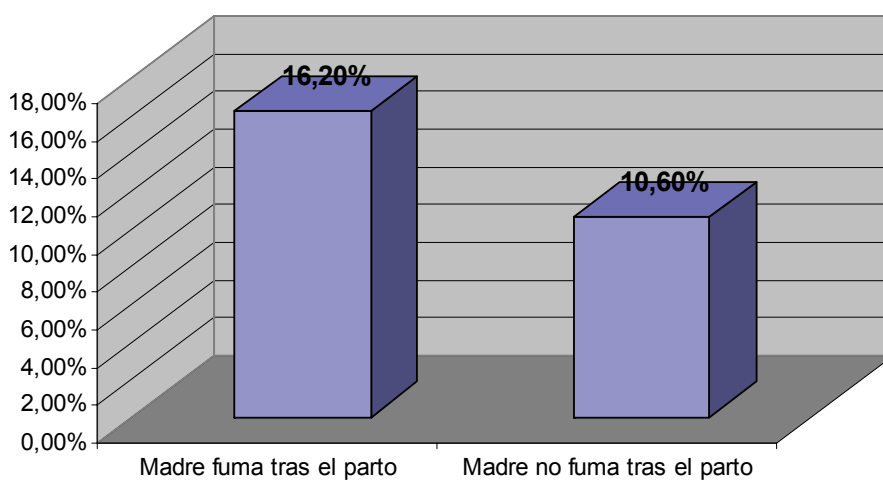


Figura 45. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños cuyas madres fumaron o no tras el parto.

En un estudio publicado en 2011 sobre 1.951 niños japoneses, Tanaka et al han encontrado que la exposición al humo de tabaco tras el parto en ausencia de tabaquismo materno gestacional aumentan las sibilancias en el niño, en contraste el hábito tabáquico de la madre durante la gestación, sin posterior exposición del niño al humo del tabaco, no presenta relación estadísticamente significativa con la prevalencia de sibilancias a la edad de 3 años. [191]

En otro estudio prospectivo realizado por Friguls et al sobre 1.611 niños en España (Barcelona y Palma de Mallorca) y Reino Unido (Ashford) en 2009[192] relaciona la exposición intrauterina y familiar posterior al tabaco con mayor número de episodios de sibilancias, procesos respiratorios y hospitalizaciones a los 2 y 4 años. En los niños estudiados en Barcelona se utilizó la cotinina en orina como biomarcador de exposición al tabaco, fueron 487 niños y encontraron correlación entre niveles de cotinina en sangre de cordón y sibilancias tempranas.

Kuiper et al [166] publicaron en el año 2007 un estudio prospectivo en niños holandeses en el que compararon cómo influyen determinados factores ambientales en un grupo de niños con antecedentes familiares de asma y otro grupo sin estos antecedentes y encontraron que la lactancia materna exclusiva prolongada disminuía el efecto del tabaco sobre el desarrollo de SR en los niños menores de 2 años, en ambos grupos.

En los datos publicados hasta ahora del estudio EISL [81, 86] no discrimina por trimestres, y los resultados son variables, así cuando expone los resultados conjuntos de todo el estudio, encuentra asociación estadísticamente significativa entre el hábito tabáquico durante el embarazo de la madre y la presencia de sibilancias recurrentes en sus hijos durante el primer año de vida, también cuando expone por separado los datos de Latinoamérica y Europa, pero al valorar cada uno de los centros de estudio, en Latinoamérica de 11 centros estudiados solamente 4 presentaron esta asociación: Belén, Porto Alegre, Sao Paulo y Curitiba (Brasil), mientras que no la presentaron Fortaleza, Recife y Belo Horizonte (Brasil), Santiago o Valdivia (Chile), Barranquilla (Colombia), Caracas (Venezuela). Con respecto a Europa el resultado también es dispar, Valencia y Bilbao (España) no presentan asociación estadística significativa, mientras que

Cartagena y La Coruña (España) y Zwolle (Holanda) si la presentan como factor de riesgo.

La variación encontrada en los resultados entre distintos países e incluso entre zonas distintas del mismo país, probablemente se deba a que intervienen otros muchos factores, tanto ambientales, que pueden producir variaciones al interactuar entre ellos, como genéticos y seguramente el estudio genético y de polimorfismos en los próximos años permita explicar tal divergencia de resultados. Es posible suponer que cada fenotipo asmático, además de tener características clínicas diferentes, tiene también raíces distintas.

En nuestro estudio, igual que en la mayoría de los publicados en las primeras etapas de la vida, hay que valorar el hecho de que los datos de exposición al tabaco dependen exclusivamente de lo aportado por los padres, no ha habido ninguna prueba objetiva, como la determinación de cotinina en la orina, por lo que cabría pensar en un sesgo de reconocimiento por los padres del hábito tabáquico.

Por lo que respecta a humedad en el domicilio, en nuestro trabajo, solamente 82 padres, el 7 % de la muestra estudiada, contestaron que en la vivienda donde vive el niño hay moho o manchas de humedad, cifra muy inferior a las detectadas por Rosenbaum et al en USA en 2010 (73 %) utilizando un novedoso protocolo que detecta hongos poco comunes y de crecimiento lento[193], pero cifras equiparables a las observadas en las casas de niños holandeses que es del 5,8 % [86]. En los primeros datos publicados del estudio EISL se detectó que los centros Latinoamericanos informaron de que había 3 veces más casas con manchas de humedad que los Europeos (30,2 % de media en países latinoamericanos frente al 9,4 % en países europeos)[81]. Los autores sugieren los datos socioeconómicos como posible causa de esta diferencia, por falta de recursos para el mantenimiento de la vivienda. Figura 46.

En un estudio recientemente publicado en USA por Mudarri et al detectaron que casi el 50 % de los hogares en su país, en algún momento pueden verse afectados por la humedad[194], tanto por la falta de acondicionamiento de los hogares como por el impacto de tormentas, huracanes y otros fenómenos meteorológicos.

Hay autores que opinan que los lactantes y preescolares corren un riesgo especial ante la exposición a los hongos y humedad ya que pasan una proporción de tiempo muy importante en el ambiente del hogar durante un periodo de intenso crecimiento y desarrollo de los sistemas inmunológicos y respiratorio[3].

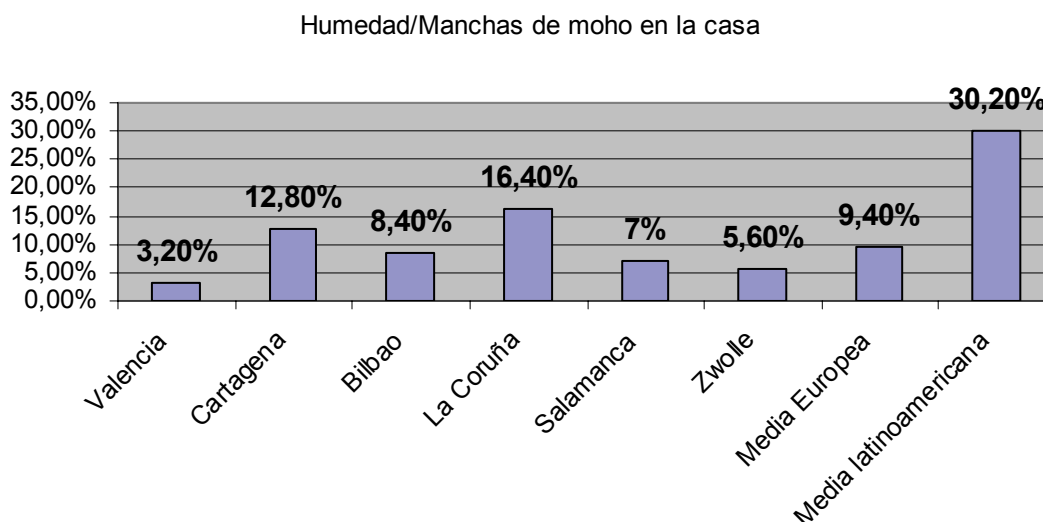


Figura 46. Porcentajes de hogares con humedad en las 5 ciudades europeas publicadas en el EISL y Salamanca con la media europea y latinoamericana.

En el estudio de Salamanca solamente hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre humedad en la vivienda y sibilancias al menos una vez durante el primer año de vida, pero no con sibilancias recurrentes ni graves, probablemente debido al escaso número de hogares con humedad en esta Ciudad. Así observamos que habían presentado sibilancias alguna vez en casa con humedad 24 niños; sibilancias recurrentes 8 niños y sibilancias graves 11 niños. Nuestros datos concuerdan con los del estudio EISL solamente en cuanto a sibilancias aisladas.

Analizando los datos del estudio EISL con respecto a la humedad se observa una gran disparidad de resultados entre los distintos centros tanto para sibilancias ocasionales como para sibilancias recurrentes, si bien las medias tanto de Latinoamérica como de Europa son estadísticamente significativas al considerar la humedad en los hogares como un factor de riesgo[81]. Aunque en edades posteriores la humedad en las casas parecen estar más relacionadas con la alergia a hongos y ácaros, en los primeros

meses de vida, algunos autores piensan que pueden estar relacionados con el padecimiento de más procesos víricos, sobre todo por VSR o rinovirus[193, 195].

En diversos estudios se ha observado que la presencia de eczema en el niño y antecedentes familiares de asma o alergia han sido identificados como factores de riesgo para presentar sibilancias persistentes[3, 196, 197], en nuestro trabajo se ha encontrado asociación estadísticamente significativa con la presencia de eczema y sibilancias recurrentes durante el primer año de edad. OR: 2,66 (1,88-3,76) (figura 39), sibilancias al menos una vez y con sibilancias graves.

Así según nuestro estudio 151 niños del total de la muestra (13 %) padecieron eczema a lo largo de su primer año de vida, de ellos 39 presentaron sibilancias recurrentes, el triple de los que no habían presentado eczema. Figura 47.

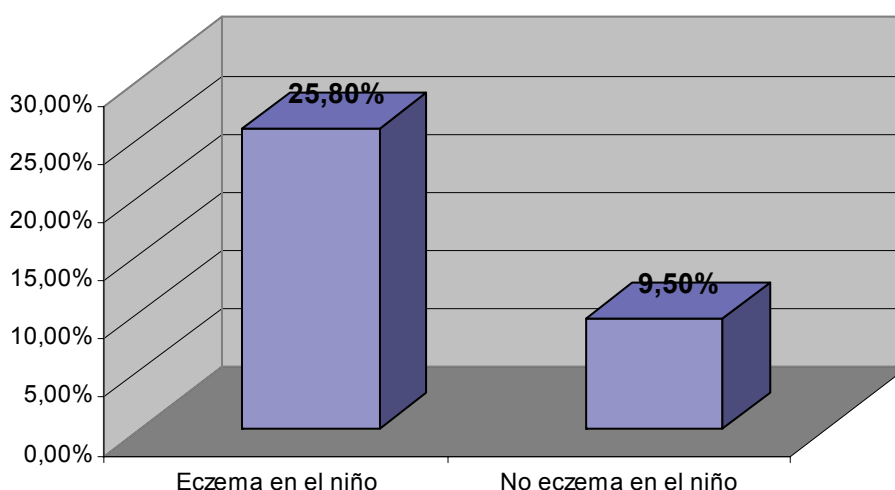


Figura 47. Porcentaje de sibilancias recurrentes en niños con o sin eczema durante el primer año de vida.

En los primeros datos publicados del estudio EISL, 15 de los 16 centros estudiados observaron también asociación, como factor de riesgo entre eczema en el primer año de vida del niño y sibilancias recurrentes. Solamente en el centro de La Coruña no se encontró tal significación. La concordancia de prácticamente todos los estudios, coincide con lo publicado por otros autores que incluyen el diagnóstico

médico de eczema como un factor mayor para determinar el Índice Predictivo de Asma (IPA)[28, 90].

Con respecto al estudio multivariante realizado, se han detectado distintos factores de riesgo o protectores con capacidad para interactuar entre ellos y que pueden determinar el desarrollo o no de sibilancias recurrentes durante el primer año de vida.

Los factores de riesgo incluidos han sido aquellos que presentaron relación estadísticamente significativa con respecto a sibilancias recurrentes en el estudio bivariante: asma en la madre, eczema en el niño, tabaquismo materno durante el tercer trimestre y asistencia a guardería. Quedan fuera LME más de 3 meses y tabaquismo en el 2º trimestre o posterior de la madre, anuladas por el resto de las variables en el estudio multivariante. Esto significa que una vez considerada la variable fuma en el tercer trimestre las otras dos relacionadas con el tabaco no aportan información significativa. Con respecto a LME no aporta información adicional al introducir en el modelo la asistencia a guardería, lo que coincide con lo expuesto anteriormente en que parece que el factor lactancia materna como protector de sibilancias en estas edades está muy relacionado con la protección frente a infecciones, se anularía en el estudio multivariante con la asistencia a guardería. Como factor protector dieta mediterránea de la madre durante la gestación.

De acuerdo con el estudio multivariante realizado hemos desarrollado como novedad, un modelo matemático predictivo para valorar, a partir de determinados factores de riesgo o considerados protectores, la probabilidad de que un niño presente sibilancias recurrentes durante el primer año de vida y se establecen las distintas probabilidades según se cambien uno o varios de estos factores.

Le hemos llamado “**Modelo Pellegrini**” ya que es una novedad que aporta nuestro grupo al estudio de probabilidades de desarrollar sibilancias recurrentes en los primeros meses de vida conjugando distintos factores de riesgo y protectores.

Así, en la figura 48, se expresa que un niño que su madre tiene asma, fuma durante el tercer trimestre de gestación, no utilizó dieta mediterránea durante el embarazo, el niño presentó eczema y acudió a la guardería tiene casi un 80% de probabilidades de presentar sibilancias recurrentes durante el primer año de vida.

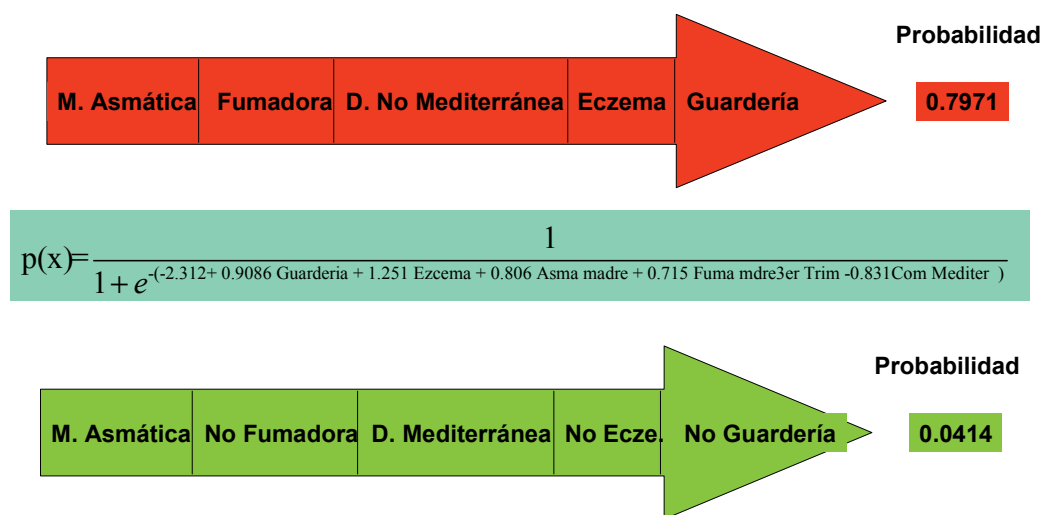


Figura 48. “Modelo Pellegrini” para estimar la Probabilidad de Sibilancias Recurrentes

Por el contrario, aquel niño cuya madre no padezca asma, no sea fumadora, haya comido dieta mediterránea durante la gestación el niño no ha presentado eczema y no ha ido a la guardería, apenas tiene un 4% de probabilidades de desarrollar sibilancias recurrentes en el primer año de vida. Figura 48.

Pero el modelo no solamente nos permite hallar las probabilidades de que un niño presente sibilancias recurrentes utilizando **todos** los factores de riesgo o protectores incluidos en el modelo, también permite valorar la probabilidad según presenten unos u otros factores como se ha indicado en el apartado de resultados. Figuras 16, 17, 18 y 19. Observamos que se ha partido en los distintos estudios de niños genéticamente predispuestos, bien por que sus madres sean asmáticas o que los propios niños presenten eczema durante el primer año de vida.

No hemos encontrado y por lo tanto no lo hemos incluido en el modelo, relación con la ingesta de paracetamol por la madre durante la gestación y sibilancias recurrentes durante el primer año, al contrario que otros autores [66, 118], otros estudios apuntan a la posibilidad de que la dieta y la exposición a infecciones durante los primeros meses de vida pudieran influir en el desarrollo posterior de asma[128] y en el año 2011 Goksör et al han publicado un estudio sobre 8.176 familias suecas donde han valorado distintos factores de riesgo y la presencia de sibilancias a los 6 meses, 12 meses y 4,5 años y han encontrado relación entre la ingesta de paracetamol durante la gestación y el desarrollo de sibilancias recurrentes en la edad preescolar pero no en los primeros meses de vida [198].

Kuiper et al [166] publicaron en el año 2007 un estudio prospectivo en niños holandeses en el que compararon cómo influyen determinados factores ambientales en un grupo de niños con antecedentes familiares de asma y otro grupo sin estos antecedentes y encontraron que la lactancia materna exclusiva prolongada disminuía el efecto del tabaco sobre el desarrollo de SR en los niños menores de 2 años, en ambos grupos.

Aunque hay muchos estudios publicados que plantean relación estadísticamente significativa con diversos factores de riesgo o protectores como se ha descrito a lo largo de la discusión, en la revisión bibliográfica revisada no hemos encontrado estudios que relacionando múltiples factores hayan realizado un modelo predictivo sobre las probabilidades de que un niño desarrolle sibilancias recurrentes.

En las próximas semanas junto al grupo EISL de Cantabria iniciamos el estudio de reproductibilidad del Modelo uniendo a la muestra estudiada otros 1.000 niños, en este caso de una provincia costera, donde pueden variar las relaciones significativas bivariantes y pensamos que puede ser importante para estudiar las posibles variaciones o cambios que puedan influir en el **Modelo Pellegrini** antes de proponerlo al estudio EISL Español y posteriormente internacional para completar el estudio y re-evaluar las características operativas del Modelo.

En resumen, hemos detectado una alta incidencia de sibilancias y SR en niños menores de un año, que afectan de manera significativa a su alimentación, al sueño y en general a la vida de los niños y su ámbito familiar. Los factores de riesgo principales han sido asistencia a guardería, eczema en el niño, asma en la madre, comida rápida más de 3 veces a la semana por la madre durante la gestación, o presencia de determinadas mascotas como aves o conejo/hamster al nacer o después del parto, tabaquismo materno durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y posteriormente. Como factores protectores destacan la lactancia materna exclusiva en un periodo superior a 3 meses y dieta mediterránea de la madre durante la gestación. Hemos desarrollado un modelo predictivo para determinar la probabilidad de que un niño presente sibilancias durante el primer año de vida partiendo tanto de factores constitucionales como de factores ambientales.

Como posibles limitaciones de nuestro trabajo de tesis habría que señalar que los datos son referidos por los padres al contestar el cuestionario central de sibilancias del EISL, en lugar de datos objetivos facilitados por los pediatras, pero el cuestionario ha sido correctamente validado[96], cuando había dudas con respecto a alguna pregunta se llamaba por teléfono a los padres o se consultaba con el pediatra de referencia.

La variación estacional y la implicación de los procesos virales en la génesis de sibilancias, puede ser un factor de confusión ya que la ecología y virulencia de los virus puede influir sobre todo en época invernal. Esta limitación se minimiza al haber recogido en nuestro estudio niños nacidos en todas las estaciones del año durante 2 años. Por otro lado las principales fortalezas del estudio es que se ha realizado en la población general, que han participado prácticamente todos los pediatras de atención primaria de la provincia de Salamanca, tanto en el ámbito urbano como rural donde se presentan situaciones diferentes tanto culturales como socioeconómicas, el gran tamaño de la muestra y los factores de riesgo estudiados.

8. CONCLVSiONES



8. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de sibilancias durante el primer año de vida, en nuestro estudio, es muy similar a la detectada en España en la fase III del estudio ISAAC en niños en edad escolar (6-7 años) y superior a la detectada en adolescentes (13-14 años) y afecta de forma significativa a la alimentación, al sueño y en general a la vida de los niños y su ámbito familiar.
2. No hemos detectado diferencias en la prevalencia y gravedad de sibilancias y sibilancias recurrentes en niños menores de un año en la provincia de Salamanca con respecto a otras ciudades españolas ubicadas en zonas costeras como La Coruña y Valencia, pero si las hay con respecto a Bilbao o Cartagena, al contrario de lo que ocurre en edades posteriores donde hay diferencias entre ciudades del interior y de la costa mediterránea con respecto a la zona norte atlántica.
3. Los **factores de riesgo** detectados que favorecen la prevalencia de sibilancias recurrentes durante el primer año han sido: asma materno, comida rápida más de 3 veces a la semana por la madre durante la gestación, tabaquismo materno durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y posteriormente, presencia de eczema en el niño, asistencia a guardería y contacto con determinadas mascotas como aves o conejo/hamster al nacer o después del parto.
4. Como **factores protectores** para sibilancias recurrentes, destacan la lactancia materna exclusiva en un periodo superior a 3 meses y dieta mediterránea de la madre durante la gestación.
5. No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la toma de paracetamol, de 1 a 4 veces al mes, de la madre durante la gestación y la presencia de sibilancias, sibilancias recurrentes o graves durante el primer año de vida del niño.

6. Con nuestro estudio se han puesto las bases para poder valorar la tendencia futura en prevalencia y gravedad de las sibilancias recurrentes, su relación con el diagnóstico de asma en edades posteriores y para poder facilitar estudios ulteriores.
7. Con el estudio multivariante realizado se han detectado distintos factores de riesgo o protectores con capacidad para interactuar entre ellos que pueden determinar el desarrollo o no de sibilancias recurrentes durante el primer año de vida.
8. De acuerdo con el estudio multivariante realizado se ha establecido como novedad, un Modelo predictivo para valorar a partir de determinados factores de riesgo (asma en la madre, eczema en el niño, tabaquismo materno durante el tercer trimestre y asistencia a guardería) o factor considerado protector (dieta mediterránea de la madre durante la gestación) la probabilidad de que un niño presente sibilancias recurrentes durante el primer año de vida, estableciéndose las distintas probabilidades según se cambien uno o varios de estos factores.

9. BIBLIOGRAFÍA



9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] García- Marcos L, Sanchez Solis M, Bosch V. Epidemiología e historia natural de las sibilancias en el lactante. In: José Ramón Villa Asensi, ed. *Sibilancias en el lactante 2009*. Madrid: Luzan 2009:11-26.
- [2] 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(5):341-50.
- [3] Martinez FD, Wrigth 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; 19(332(3)):133-8.
- [4] Oostenbrink R, Jansingh-Piepers-EM, Raat H, Nuijsink M, Landgraf JM, Essink-Bot ML et al. Health-related quality of life of pre-school children with wheezing illness. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(10):993-1000.
- [5] de Jong BM, van der Ent CK, van Putte Katier N, van der Zalm MM, Verheij TJ, Kimpen JL, et al. Determinants of health care utilization for respiratory symptoms in the first year of life. *Medical care*. 2007 Aug;45(8):746-52.
- [6] Stevens CA, Turner D, Kuehni CE, Couriel JM, Silverman M. The economic impact of preschool asthma and wheeze. *Eur Respir J*. 2003 Jun;21(6):1000-6.
- [7] Castillo Laita JA, de Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre el tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(3):253-73.
- [8] Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(1):1-17.
- [9] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
- [10] Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6):1351-8.
- [11] García-Marcos L. Genes, medio ambiente y asma. *An Pediatr Monog*. 2004;2(1):9-29.
- [12] Sirvent Gomez J, Korta Murua J, Sardón Prado O, Gonzalez Perez-Yarza E. Etiopatogenia, fisiología y diagnóstico del asma. In: N. Cobos, E. González Perez-Yarza, ed. *Tratado de neumología infantil*. 2ª ed. Madrid: ERGON 2009:655-80.
- [13] De Arriba Mendez S, Ortega Casanueva C, Pellegrini Belinchón J. Genética del asma. *Bol pediatr*. 2010;50:188-92.

- [14] Barnes KC. Genetic studies of the etiology of asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(2):143-8.
- [15] Arriba-Mendez S, Sanz C, Isidoro-Garcia M, Davila I, Laffond E, Moreno E, et al. 927T>C polymorphism of the cysteinyl-leukotriene type-1 receptor (CYSLTR1) gene in children with asthma and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):323-8.
- [16] Arriba-Méndez S, Sanz C, Isidoro-García M, Pascual M, Avila C, Dávila I, Lorente F. Analysis of 927T > C CYSLTR1 and -444A > C LTC4S polymorphisms in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(5):259-63.
- [17] Isidoro-García M, Dávila-Gonzalez I, Pascual de Pedro M, Sanz-Lozano C, Lorente-Toledano F. Interactions between genes and the environment. Epigenetics in allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(6):254-8.
- [18] Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):453-65.
- [19] Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest*. 2011;139(3):640-7.
- [20] Villa Asensi J.R. La inflamación y el musculo:antigua y nueva relación. *An Pediatr, monogr*. 2004;2(1):30-6.
- [21] Ruiz San Francisco A, Lorente Toledano F. Asma bronquial. In: Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A, Gancedo García MC, Bolivar Galiano V., ed. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria*. 2ª ed. Madrid: ERGON 2011:415-24.
- [22] Reverté Bover C, Moreno Galdó A, Cobos Barroso N. Aspectos inmunológicos en el asma del niño pequeño. In: Villa Asensi JR, ed. *Sibilancias en el lactante 2009* Madrid: Luzan 2009:27-42.
- [23] Reverté Bover C. Aspectos inmunológicos en el asma del niño pequeño. In: Villa Asensi JR, ed. *Sibilancias en el lactante*. Madrid: Luzan 2005:31-54.
- [24] Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):564-70.
- [25] London SJ, James Gauderman W, Avol E, Rappaport EB, Peters JM. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology*. 2001;12(5):577-83.
- [26] Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-75.

- [27] Castillo Laita JA, de Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. Update 2007. First Spanish Consensus for the Management of Asthma in Paediatrics. *Allergologia et immunopathologia*. 2008;36(1):31-52.
- [28] Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403-6.
- [29] 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(3):286-310.
- [30] Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1173-9.
- [31] Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(3):162-7.
- [32] Marca PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Un Custovic, et al. Definición, evaluación y tratamiento de sibilancias en niños en edad preescolar: un enfoque basado en la evidencia. *Eur Respir J* 2008;32(4):1096-110.
- [33] Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
- [34] Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.
- [35] Aguinaga Ontoso I, Arnedo Pena A, Bellido J, Guillén Grima F, Suárez Varela MM. The prevalence of asthma-related symptoms in 13-14-year-old children from 9 Spanish populations. The Spanish Group of the ISAAC Study (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)*. 1999;112:171-5.
- [36] Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ*. 1992;304(6831):857-8.
- [37] Mutius v. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J*. 2001;18(5):744-7.
- [38] D'Amato. Environmental urban factors (air pollution and allergens) and the rising trends in allergic respiratory diseases. *Allergy*. 2002;57 (Suppl 72):30-3.

- [39] Ellwood P, Asher ML, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001;17(3):436-43
- [40] Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91.
- [41] Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998 Aug;12(2):315-35.
- [42] García-Marcos L, Quirós Blanco A, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59(12):1301-7.
- [43] Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. *Arch Bronconeumol* 2005. 2005;41(12):659-66.
- [44] Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations . 1: epidemiology. *Thorax*. 2006;61(8):722-8.
- [45] Velissariou IM, Papadopoulos NG. The role of respiratory viruses in the pathogenesis of pediatric asthma. *Pediatr Ann*. 2006;35(9):637-42.
- [46] Schaller M, Hogaboam CM, Lukacs N, Kunkel SL. Respiratory viral infections drive chemokine expression and exacerbate the asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):295-302.
- [47] Martínez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(2):157-61.
- [48] Alvarez Caro F, Alvarez Berciano F. Infecciones y asma. Relaciones y controversias. *Bol Pediatr*. 2007;47 (supl 2):62-71.
- [49] Cheung D, Dick EC, Timmers MC, de Klerk EP, Spaan WJ, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1490-6.
- [50] Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *Jama*. 1999;282(15):1440-6.

- [51] Pérez-Yarza EG, Moreno A, Lázaro P, Mejías A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):733-9.
- [52] García-García ML, Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez-Breña P, De Cea JM, et al. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(6):585-91.
- [53] Calvo C, Casas I, García-García ML, Pozo F, Reyes N, Cruz N, et al. Role of rhinovirus C respiratory infections in sick and healthy children in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(8):717-20.
- [54] Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011;66(4):458-68.
- [55] Rachelefsky GS, Katz R, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics*. 1984;73(4):526-9.
- [56] Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368:763-70.
- [57] Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax*. 2004;59(10):855-61.
- [58] Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez 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(1):70-6.
- [59] 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(2):175-80.
- [60] Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergologia et immunopathologia*. 2005 Sep-Oct;33(5):257-63.
- [61] Rudolph CD. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: challenges in diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2003;115(Suppl 3A):150-6.
- [62] Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):583-90.
- [63] Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*. 2008;372:1039-48.

- [64] Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PG, et al; ALSPAC Study Team. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*. 2002;57(11):958-63.
- [65] Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al; ALSPAC Study Team. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(1):18-25.
- [66] Koniman R, Chan YH, Tan TN, Van Bever HP. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(2):128-34.
- [67] Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*. 2008;372:1039-48.
- [68] Garcia-Marcos L, Sánchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, Valverde-Molina J. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother?. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(1):33-7.
- [69] Wjst M, Dold S. Is asthma an endocrine disease? *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(4):200-4.
- [70] Osman MF, Black C, Jick S, Hannaford P. Previous maternal oral contraception and the risk among subsequent offspring of asthma diagnosis in early childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(6):567-73.
- [71] Hancock DB, Häberg SE, Furu K, Whitworth KW, Nafstad P, Nystad W, et al. Oral contraceptive pill use before pregnancy and respiratory outcomes in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011.
- [72] Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis N, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax*. 2007;62(8):677-83.
- [73] Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, Varela AL, Garcia-Hernandez G, Guillen Grima F, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax*. 2007;62(6):503-8.
- [74] Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1228-34.
- [75] Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy*. 2010;65(6):758-65.

- [76] Castro-Rodriguez JA, García-Marcos L, Sanchez-Solis M, Pérez-Fernández V, Martínez-Torres A, Mallol J. Olive oil during pregnancy is associated with reduced wheezing during the first year of life of the offspring. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(4):395-402
- [77] Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):121-8.
- [78] Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax.* 2008;63(6):507-13.
- [79] 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(3):224-8.
- [80] 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(4):347-51.
- [81] Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL; EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(5):878-88.
- [82] Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):49-54.
- [83] Andersen ZJ, Loft S, Ketznel M, Stage M, Scheike T, Hermansen MN, et al. Ambient air pollution triggers wheezing symptoms in infants. *Thorax.* 2008;63(8):710-6.
- [84] Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH. Effects of maternal and early tobacco exposure on the development of asthma and airway hyperreactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1(2):139-43.
- [85] Cano Fernández J, Zabaleta Camino C, de la Torre Montes de Neira E, Yep Chullen GA, Melendi Crespo JM, Sánchez Bayle M. Tabaquismo pasivo prenatal y postnatal y bronquiolitis. *An Pediatr (Barc).* 2003;58(2):115-20.
- [86] Visser CA, García-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(2):149-56.
- [87] García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(9):863-71.

- [88] Legg JP, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Frequency of detection of picornaviruses and seven other respiratory pathogens in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7):611-6.
- [89] Williams JV, Wang CK, Yang CF, Tollefson SJ, House FS, Heck JM, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis*. 2006;193(3):387-95.
- [90] 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(6):1282-7.
- [91] Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber 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(3):265-72.
- [92] Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, Wichmann HE, Bolte G; LISA Study Group. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(1):48-54.
- [93] Polk S, Sunyer J, Muñoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C, Harris J, Vall O, Antó JM, Cullinan P. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(3):273-8.
- [94] Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Int J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):583-90.
- [95] Mallol J, García-Marcos L. Observatorio del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL). <http://wwwrespirar.org/eisl/indexhtm> 2007.
- [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(1):44-50.
- [97] Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3):609-16.
- [98] Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004-9.
- [99] Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. Estudio clínico-epidemiológico de las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias en menores de 2 años y factores de riesgo asociados. *An Esp Pediatr*. 1999;50(4):379-83.
- [100] Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW; 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):10-6.

- [101] 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. *Journal of epidemiology and community health*. 1999 Oct;53(10):636-42.
- [102] Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*. 2008;121(4):697-702.
- [103] Verhulst SL, Vael C, Beunckens C, Nelen V, Goossens H, Desager K. A longitudinal analysis on the association between antibiotic use, intestinal microflora, and wheezing during the first year of life. *J Asthma*. 2008;45(9):828-32.
- [104] Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):403-10.
- [105] Gillespie J, Wickens K, Siebers R, Howden-Chapman P, Town I, Epton M, et al and Allergy Birth Cohort Study Group. Endotoxin exposure, wheezing, and rash in infancy in a New Zealand birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1265-70.
- [106] 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(8):1119-26.
- [107] Pérez Tarazona S, Alfonso Diego J, Amat Madramany A, Chofre Escríhuela L, Lucas Sáez E, Bou Monterde R. Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses de vida en una cohorte de Alzira (Valencia). *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:19-29.
- [108] Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):357-62.
- [109] Alvim CG, Nunes S, Fernandes S, Camargos P, Fontes MJ. Oral and inhaled corticoid treatment for wheezing in the first year of life. *Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):314-18.
- [110] Pellegrini J, Miguel G, Dios de B, Vicente E, Lorente F, Garcia-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;doi:10.1016/j.aller.2011.03.014
- [111] Taveras EM, Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gold DR, Weiss ST, et al. Association of birth weight with asthma-related outcomes at age 2 years. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(7):643-8.

- [112] de Jong BM, van der Ent C, van Putte Katier N, van der Zalm MM, Verheij TJ, Kimpen JL, et al. WHISTLER Study Group. Determinants of health care utilization for respiratory symptoms in the first year of life. *Medical care*. 2007;45(8):746-52.
- [113] (GEMA) Grupo Español para el manejo del asma. Guía Española para el Manejo del Asma. 2009. www.gemasma.com (Accedido el 16/10/2011)
- [114] Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WC, Affourtit MJ, Smit FJ, et al.(AIR) Study Group. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):328-33.
- [115] Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child*. 1999;80(4):343-7.
- [116] Bisgaard H. *Am J Respir Crit Care Med*. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. 2003;167(3):379-83.
- [117] Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest*. 2005;127(2):509-14.
- [118] Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, Chavez N, Wagner-Cassanova C, Vergara C, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(3):271-8.
- [119] Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):583-90.
- [120] Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al; ALSPAC Study Team. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(1):18-25.
- [121] Belyhun Y, Amberbir A, Medhin G, Erko B, Hanlon C, Venn A, et al. Prevalence and risk factors of wheeze and eczema in 1-year-old children: the Butajira birth cohort, Ethiopia. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(4):619-26.
- [122] Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, Ali D, Garfinkel RS, Chew GL, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. *Thorax*. 2010;65(2):118-23.
- [123] Eneli I, Sadri K, Camargo C Jr, Barr RG. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest*. 2005 127(2):604-12.
- [124] Varner AE, Buse WW, Lemanske RF Jr. Hypothesis: decreased use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(4):347-51.

- [125] Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ*. 2010;15:341:c4616. doi: 10.1136/bmj.c4616.
- [126] Kang EM, Lundsberg L, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1295-306.
- [127] Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol*. 2010;30(4):508-19.
- [128] Devereux G. Early life events in asthma--diet. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(8) : 663-73.
- [129] Castro-Rodriguez JA, García-Marcos L, Alfonseda Rojas JD, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr*. 2008;152(6):823-8.
- [130] Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, et al ; GABRIELA study group. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: The GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):766-73.
- [131] Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Antó JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):518-25.
- [132] de Batlle J, García-Aymerich J, Barraza-Villarreal A, Antó JM, Romieu I. Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children. *Allergy*. 2008;63(10):1310-6.
- [133] Willers SM, Wijga A, Brunekreef B, Kerkhof M, Gerritsen J, Hoekstra MO, et al. Maternal food consumption during pregnancy and the longitudinal development of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(2):124-31.
- [134] Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax*. 2007;62(9):773-9.
- [135] Lange NE, Rifas-Shiman S, Camargo CA Jr, Gold DR, Gillman MW, Litonjua AA. Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):250-5.
- [136] Shaheen SO, Northstone K, Newson RB, Emmett PM, Sherriff A, Henderson AJ. Dietary patterns in pregnancy and respiratory and atopic outcomes in childhood. *Thorax*. 2009;64(5):411-7.
- [137] Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohfuji S, Hirota Y. Maternal fat consumption during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: the Osaka N Maternal and Child Health Study. *Thorax*. 2009;64(9):815-21.

- [138] Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):903-11.
- [139] Håberg SE, London S, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child*. 2009;94(3):180-4.
- [140] Chatzi L, Kogevinas M. Prenatal and childhood Mediterranean diet and the development of asthma and allergies in children. *Public Health Nutr*. 2009;12(9(A)):1629-34.
- [141] Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health*. 2006;38(2):90-6.
- [142] Jernstrom H, Knutsson M, Olsson H. Temporary increase of FSH levels in healthy, nulliparous, young women after cessation of low-dose oral contraceptive use. *Contraception*. 1995;52(1):51-6.
- [143] Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol*. 1995;155(1):128-33.
- [144] Brooks K, Samms-Vaughan M, Karmaus W. Are oral contraceptive use and pregnancy complications risk factors for atopic disorders among offspring? *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):487-96.
- [145] Keski-Nisula L, Pekannen J, Xu B, Putus T, Koskela P. Does the pill make a difference? Previous maternal use of contraceptive pills and allergic diseases among offspring. *Allergy*. 2006;61(12):1467-72.
- [146] Osman MF, Black CK, Jick S, Hannaford P. Previous maternal oral contraception and the risk among subsequent offspring of asthma diagnosis in early childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(6):567-73.
- [147] Keski-Nisula L, Karvonen A, Pfefferle PI, Renz H, Büchele G, Pekkanen J. Birth-related factors and doctor-diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood. *Allergy*. 2010;65(9):1116-25.
- [148] Schiffrin EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56 Suppl:60-4.
- [149] Pistiner M, Gold DR, Abdulkarim H, Hoffman E, Celedón JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):274-9.
- [150] van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;Aug 26. [Epub ahead of print].

- [151] Tadaki H, Arakawa H, Sugiyama M, Ozawa K, Mizuno T, Mochizuki H, et al. Association of cord blood cytokine levels with wheezy infants in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(3):227-33.
- [152] Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postma DS, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax.* 2009;64(2):107-13.
- [153] Tollånes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatr.* 2008;153(1):112-6.
- [154] 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(1):16-21.
- [155] Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1123-9.
- [156] 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(8):538-43.
- [157] Campo P, Kalra HK, Levin L, Reponen T, Olds R, Lummus ZL, et al. Influence of dog ownership and high endotoxin on wheezing and atopy during infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1271-8.
- [158] Chong Neto HJ, Rosario NA. Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J).* 2008 Nov-Dec;84(6):495-502.
- [159] Simon MR, Havstad SL, Wegienka GR, Ownby DR, Johnson CC. Risk factors associated with transient wheezing in young children. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(2):161-5.
- [160] Hyvärinen M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Korppi M. Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr.* 2005;94(10):1378-83.
- [161] Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1473-84.
- [162] 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.

- [163] Linneberg A, Simonsen JB, Petersen J, Stensballe LG, Benn CS. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):184-9.
- [164] Bowman E, Yu VY. Continuing morbidity in extremely low birthweight infants. *Early Hum Dev* 1988 Dec;18(2-3):165-74. 1988;18(2-3):165-74.
- [165] Barker DJ, 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(6804):671-5.
- [166] Kuiper S, Muris JW, Dompeling E, Kester AD, Wesseling G, Knottnerus JA, et al. Interactive effect of family history and environmental factors on respiratory tract-related morbidity in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):388-95.
- [167] Bosken CH, Hunt WC, Lambert WE, Samet JM. A parental history of asthma is a risk factor for wheezing and nonwheezing respiratory illnesses in infants younger than 18 months of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1810-5.
- [168] Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, Abecasis GR, Walley AJ, Cox HE, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2001;27(4):372-3.
- [169] Moffatt MF, Cookson WO. Gene identification in asthma and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116(4):247-52.
- [170] Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of asthma. Maternal effects in atopic disease. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(28 Suppl 1):56-61; discussion 5-6.
- [171] Cookson W, Mofrat M. Mecanismos inmunológicos y genéticos del asma. In: Doyma, ed. *Asma en la infancia*. Vevey 2003.
- [172] García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Suarez-Varela MM, Garrido JB, Hernandez GG, Gimeno AM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;116(6):471-7.
- [173] Dong GH, Ren WH, Wang D, Yang ZH, Zhang PF, Zhao YD, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke enhances respiratory symptoms and responses to animals in 8,819 children in kindergarten: results from 25 districts in northeast China. *Respiration*. 2011;81(3):179-85.
- [174] Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J, et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J*. 2008;32(3):603-11.
- [175] Lombardi E, Simoni M, La Grutta S, Viegi G, Bisanti L, Chellini E, et al Effects of pet exposure in the first year of life on respiratory and allergic symptoms in 7-yr-old children. The SIDRIA-2 study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2):268-76.

- [176] Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, Johnson A, Goldstein IF, Garfinkel RS, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):1047-52.
- [177] Bräuner EV, Loft S, Raaschou-Nielsen O, Vogel U, Andersen PS, Sørensen M. Effects of a 17q21 chromosome gene variant, tobacco smoke and furred pets on infant wheeze. *Genes Immun.* 2011;Jul 28. doi: 10.1038/gene.2011.51. [Epub ahead of print].
- [178] Sørensen M, Allermann L, Vogel U, Andersen PS, Jespersgaard C, Loft S, et al. Polymorphisms in inflammation genes, tobacco smoke and furred pets and wheeze in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):614-23.
- [179] Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, et al. Breastfeeding and the risk of wheeze and asthma in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(6):490-6.
- [180] Duncan JM, Sears MR. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(5):398-405.
- [181] Carvajal Urueña I, Díaz Vaázquez C, Cano Garcinuño A, García Merino A, Morell Bernabé JJ, Pascual Pérez JM, et al. Perfil de sensibilización alérgica en niños de 0 a 5 años con sibilancias o dermatitis atópica. *An Pediatr (Barc).* 2010;72(1):30-41.
- [182] Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ.* 2007;335:815-20.
- [183] Wegienka G, Ownby DR, Havstad S, Williams LK, Johnson CC. Breastfeeding history and childhood allergic status in a prospective birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(1):78-83.
- [184] Guilbert TW, Stern DA, Morgan WJ, Martinez FD, Wright AL. Effect of breastfeeding on lung function in childhood and modulation by maternal asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):843-8.
- [185] Prabhu N, Smith N, Campbell D, Craig LC, Seaton A, Helms PJ, et al. First trimester maternal tobacco smoking habits and fetal growth. *Thorax.* 2010;65(3):235-40.
- [186] Radic SD, Gvozdenovic BS, Pesic IM, Zivkovic ZM, Skodric-Trifunovic V. Exposure to tobacco smoke among asthmatic children: parents' smoking habits and level of education. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(2):276-80,i.
- [187] 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(2):166-74.

- [188] Panasevich S, Lindgren C, Kere J, Wickman M, Pershagen G, Nyberg F, et al. Interaction between early maternal smoking and variants in TNF and GSTP1 in childhood wheezing. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):458-67.
- [189] Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respir Res*. 2010;Jan 29:11:11.
- [190] Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res*. 2006;7:3.
- [191] Tanaka K, Miyake Y. Association between prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and allergies in young children. *J Asthma*. 2011;48(5):458-63.
- [192] Fríguls B, García-Algar O, Puig C, Figueroa C, Sunyer J, Vall O. Perinatal exposure to tobacco and respiratory and allergy symptoms in first years of life. *Arch Bronconeumol* 2005. 2009;45(12):585-90.
- [193] Rosenbaum PF, Crawford J, 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 for asthma. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2010;20(6):503-15.
- [194] Mudarri D, Fisk WJ. Public health and economic impact of dampness and mold. *Indoor Air*. 2007;17(3):226-35.
- [195] Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):239-47.
- [196] Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1617-22.
- [197] Csonka P, Kaila M, Laippala P, Kuusela AL, Ashorn P. Wheezing in early life and asthma at school age: predictors of symptom persistence. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(4):225-9.
- [198] 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.

10. ANEXOS



ANEXO I





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"/>	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 2008 2009 2010
2. Fecha de nacimiento del niño/a	DIA	MES	AÑO
<input type="text"/>	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 2007 2008 2009
3. Persona que rellena la encuesta (madre=1, padre=2, otra= 3, madre y padre=4)			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
4. Sexo de su hijo/a (niño=1, niña=2)			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2
5. Edad de su hijo/a (en meses, por favor, marque las bolas correspondientes a la derecha y escríbalo también en el recuadro)	<input type="text"/>		<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 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)			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 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)	<input type="text"/>		<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 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)	<input type="text"/>		<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 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)	<input type="text"/>		<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9
10. Raza o etnia de su hijo/a (blanca=1, gitana=2, norteafricana=3, subsahariana=4, india hispanoamericana=5, asiática=6, otra=7)			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
11. ¿Nació su hijo/a en España? (sí=S, no=N)			<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
11.1. Si ha respondido "NO", ¿en qué país nació su hijo/a? (por favor escríbalo en el recuadro)	<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)			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 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)			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7
14. ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) ...			<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
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")	<input type="text"/>		<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 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")	<input type="text"/>		<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 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)			<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 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: Ventolin, 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, Flunisol, 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) S 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) S 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) 0 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) S N
30. ¿Ha tenido su hijo/a neumonía o bronconeumonía en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) S N
31. ¿Ha estado su hijo/a hospitalizado por neumonía o bronconeumonía en sus primeros 12 meses de vida? (sí=S, no=N) S 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) S N
33. ¿Fuma la madre (o tutora) del niño/a actualmente? (sí=S, no=N) S 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") 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 _ _ cig
34. ¿Fuma el padre (o tutor) del niño/a actualmente? (sí=S, no=N) S 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") 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 _ _ cig
35. ¿Fumó la madre del niño durante el embarazo del niño/a? (sí=S, no=N) S 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? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
37. ¿Tiene asma el padre del niño/a? (sí=S, no=N) S N
38. ¿Tiene asma la madre del niño/a? (sí=S, no=N) S N
39. ¿Tiene asma algún hermano/a del niño/a? (sí=S, no=N) S N
40. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) el padre del niño/a? (sí=S, no=N) S N
41. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) la madre del niño/a? (sí=S, no=N) S N
42. ¿Tiene alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre del heno) algún hermano/a del niño/a? (sí=S, no=N) S N
43. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) el padre del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N) S N
44. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) la madre del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N) S N
45. ¿Tiene alergia en la piel (dermatitis alérgica) algún hermano/a del niño/a, excluyendo dermatitis alérgica de contacto? (sí=S, no=N) S 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) S N
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") 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 0 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) S N
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) S N
58. La casa en la que vive el niño/a, ¿tiene baño completo (lavabo, inodoro, ducha/bañera) en el interior? (sí=S, no=N) S N
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) S N
60. ¿Tiene teléfono (fijo o móvil) en la casa en la que vive el niño/a? (sí=S, no=N) S N
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") 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 0 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") 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 0 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") 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 0 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) S N
- 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) S N
67. ¿Tiene su hijo/a las vacunas correspondientes a su edad completas? (sí=S, no=N) S N
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") 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 0 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) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 0 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) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
 0 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)

0 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 (termalgin, 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 ¿por qué causa lo hizo?
(cefalea/migraña=1, fiebre=2, dolor muscular=3, otra causa=4)

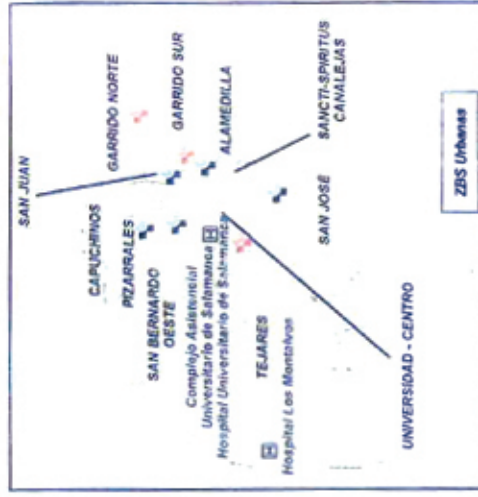
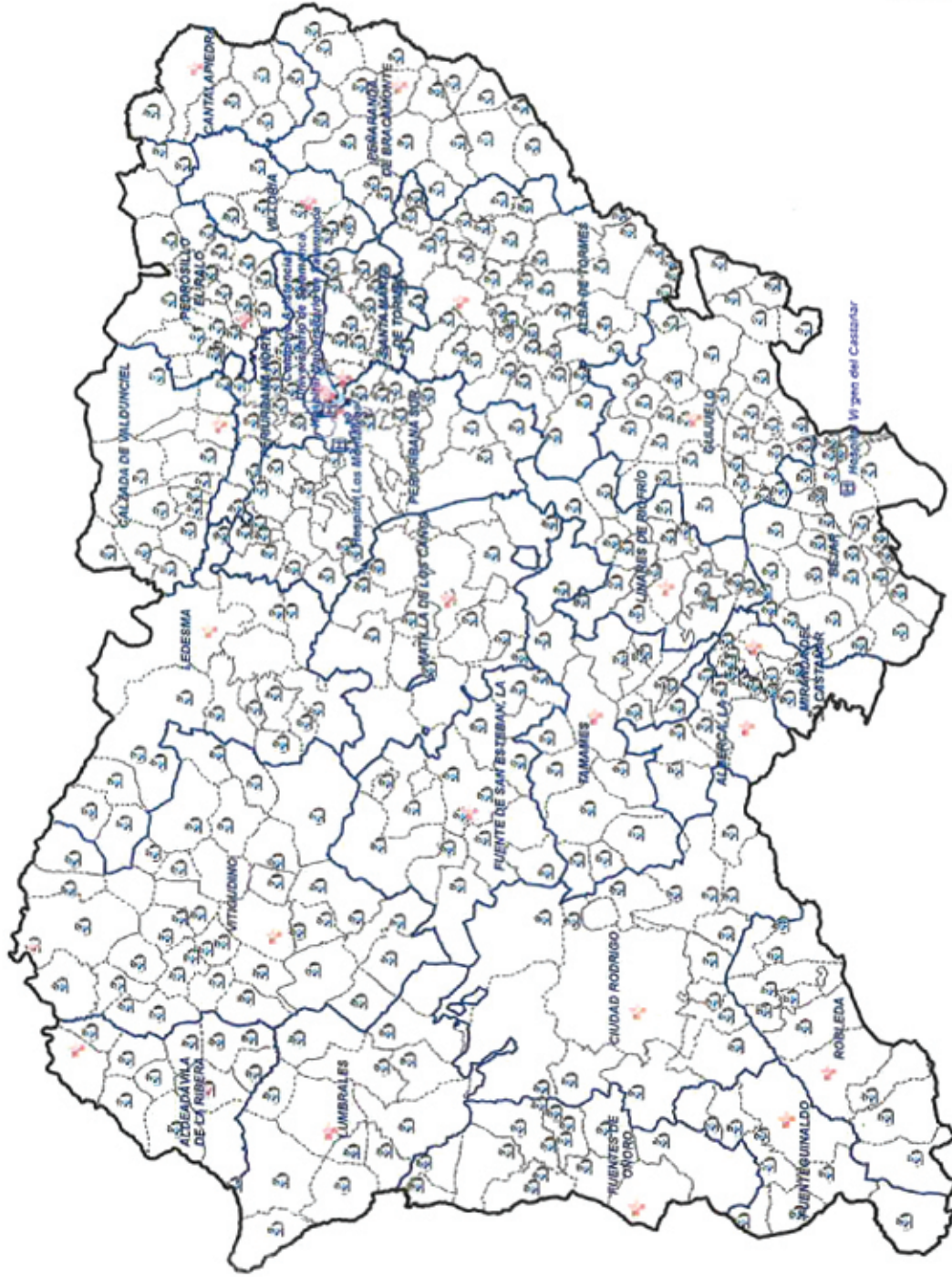
1 2 3 4

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	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N	77.8. Sufrimiento fetal, hipoxia..	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
77.2. Amenaza de aborto	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N	77.9. Prematuridad	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
77.3. Infecciones	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N	77.10. Vueltas de cordón	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
77.4. Diabetes gestacional	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N	77.11. Trauma obstétrico en el niño	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
77.5. Mala presentación	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N	77.12. Forceps, ventosa	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
77.6. Rotura prematura de aguas.	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N	77.13. Cesárea	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N
77.7. Problemas de la placenta	<input type="radio"/> S <input type="radio"/> N		

ANEXO II








**ORDENACIÓN TERRITORIAL DEL SISTEMA SANITARIO
ÁREA DE SALUD DE SALAMANCA**

	Limite de Municipio		Centro de Guardia
	Zona Bª Salud Urbana		Consultorio Local
	Área de Salud		Complejo Asistencial/Hospital
	Zonas Básicas de Salud Rurales y Semorbanas		Centro de Salud y Punto de Atención Continuado
			Centro de Salud

Fecha: **ENERO 2011**

ANEXO III





SOCIEDAD DE PEDIATRÍA ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

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 y soy consciente de que en cualquier momento y sin dar ninguna explicación puedo retirar dicho consentimiento.

, a ___ de _____ de 200_

Fdo. D/Dña. _____

ANEXO IV



**EL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL AREA DE SALUD DE
SALAMANCA,**

I N F O R M A:

Que el Proyecto de Investigación presentado por D. FRANCISCO JAVIER
PELLEGRINI BELINCHÓN,


Titulado:

**“EPIDEMIOLOGÍA DE LAS SIBILANCIAS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA EN
SALAMANCA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO”.**

Que presenta como Investigador Responsable a la convocatoria de ayudas
para proyectos de investigación en Biomedicina, Biotecnología y Ciencias de la
Salud de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, SE AJUSTA A LAS
NORMAS ETICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales
estudio:

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 25 de abril de 2008.

EL SECRETARIO



COMITÉ ETICO DE
INVESTIGACION CLINICA

Fdo.: Dr. Ricardo Tostado Menéndez