

El asma y el tabaquismo materno se asocian con un aumento del riesgo de bronquiolitis durante la lactancia

Kecia N. Carroll, MD, MPH^{a,b,c}, Tebeb Gebretsadik, MPH^d, Marie R. Griffin, MD, MPH^{e,f,g,h,i}, William D. Dupont, PhD^{d,f}, Edward F. Mitchel, MS^f, Pingsheng Wu, PhD^{d,j}, Rachel Enriquez, RN, PhDⁱ, y Tina V. Hartert, MD, MPH^{e,j,k,l,m}

OBJETIVO: Determinar si el asma y el tabaquismo materno durante el embarazo se asocian con la incidencia y la gravedad de la bronquiolitis clínicamente significativa en neonatos a término, por lo demás sanos, sin los factores de confusión de pequeño tamaño pulmonar o enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente.

PACIENTES Y MÉTODOS: Realizamos un estudio retrospectivo poblacional de una cohorte de neonatos a término, no de bajo peso al nacer, incluidos en el Tennessee Medicaid Program entre 1995 y 2003. Se siguió esta cohorte de neonatos durante el primer año de vida para determinar la incidencia y la gravedad de la bronquiolitis, determinada por las visitas de asistencia sanitaria y la hospitalización prolongada.

RESULTADOS: Se incluyó a 101.245 neonatos. En conjunto, el 20% de los neonatos efectuó al menos una visita de asistencia sanitaria por bronquiolitis. Comparados con los neonatos sin ninguno de estos factores, el riesgo de bronquiolitis fue mayor en los neonatos con tabaquismo materno (razón de riesgo [RR] ajustada 1,14 IC del 95% 1,10-1,18), asma materno (RR 1,39 IC del 95% 1,30-1,48) o ambos factores (RR 1,47 IC del 95% 1,36-1,59). Los neonatos con asma materna como único factor de riesgo o con tabaquismo y asma materna mostraron los mayores riesgos de visitas al servicio de urgencias y de hospitalizaciones.

Los neonatos cuya madre tuvo asma mostraron el máximo riesgo de hospitalización durante más de 3 días (RR 1,52, 1,26-1,82), seguidos por los neonatos con asma y tabaquismo materno (RR 1,38, 1,12-1,71) y los neonatos con tabaquismo materno como único factor (RR 1,19, 1,08-1,31).

CONCLUSIONES: El asma y el tabaquismo materno durante el embarazo se asocian de forma independiente con el desarrollo de bronquiolitis en los neonatos a término, sin bajo peso al nacer ni enfermedad cardíaca o pulmonar previa. El riesgo de bronquiolitis entre los neonatos cuya madre tuvo asma y fumó durante el embarazo es cerca de un 50% mayor que el de los neonatos sin ninguno de estos factores de riesgo. Los esfuerzos para disminuir la enfermedad asociada con estos dos factores de riesgo conducirán a disminuir la morbilidad de la principal causa de infecciones graves de las vías respiratorias bajas durante la lactancia.

La bronquiolitis, causada por virus como el virus respiratorio sincitial (VRS) y el rinovirus, es la principal causa de infecciones de las vías respiratorias bajas en los lactantes¹⁻⁴. La bronquiolitis provoca una importante morbilidad en los lactantes, con unas 120.000 hospitalizaciones anuales en Estados Unidos entre los niños menores de un año de edad^{2,3}. Está bien demostrado que los niños con situaciones como prematuridad, neumopatía crónica y cardiopatía congénita corren mayor riesgo de hospitalización por bronquiolitis⁵. Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de bronquiolitis grave son la corta edad, el nacimiento al principio de la estación del VRS, el sexo masculino, la carencia de lactancia materna y la exposición pasiva al humo⁶⁻⁹. Sin embargo, el 50% de las hospitalizaciones por bronquiolitis afecta a neonatos a término o casi a término, por lo demás sanos, entre los que son escasos los factores de riesgo de bronquiolitis demostrados⁵.

Los virus como el VRS infectan a la mayoría de los niños durante la lactancia, aunque sólo el 20-30% desarrolla bronquiolitis y sólo cerca del 3% resulta hospitalizado^{2,5,10}. Los lactantes que desarrollan una bronquiolitis grave muestran mayor riesgo de sibilancias recurrentes, asma, o ambas circunstancias, más adelantada la vida¹¹⁻¹⁵. No está claro si la predisposición al desarrollo

Departments of ^aPediatrics, ^cMedicine, ¹Preventive Medicine, and ⁴Biostatistics, Divisions of ^bGeneral Pediatrics, ²General Internal Medicine, and ³Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, ⁵Child and Adolescent Health Research Unit, ⁶Center for Education and Research on Therapeutics, ⁷Center for Health Services Research, and ⁸General Clinical Research Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; ⁹Mid-South Geriatric Research Education and Clinical Center y ¹⁰Clinical Research Center of Excellence, Veterans Affairs Tennessee Valley Health Care System, Nashville, Tennessee; ¹¹McHenry/Vanderbilt Center for Reducing Asthma Disparities, Nashville, Tennessee, Estados Unidos.

Correspondencia: Tina V. Hartert, MD, MPH, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Center for Health Services Research, 6107 MCE, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN 37232-8300, Estados Unidos.

Correo electrónico: tina.hartert@vanderbilt.edu

del asma es un factor de riesgo de desarrollo de bronquiolitis o si la infección viral interviene en el principio del asma^{11,16-19}. Numerosos estudios, típicamente con pequeño tamaño de la muestra, han buscado la asociación entre asma en un familiar de primer grado y bronquiolitis grave al inicio de la vida^{11-13,20-24}. Sin embargo, la mayoría no encontró asociación. El tabaquismo materno durante el embarazo y/u otra exposición al humo de tabaco ambiental (HTA) se ha asociado con la gravedad de la bronquiolitis^{6,7,25-30}. Sin embargo, no se han realizado grandes estudios poblacionales que examinen la interacción de los factores, como el tabaquismo materno durante el embarazo y el asma materna, sobre el desarrollo de bronquiolitis en neonatos sanos a término sin los factores de confusión de enfermedad cardíaca o pulmonar previa. Los objetivos de este estudio fueron estimar la asociación del asma y el tabaquismo materno durante el embarazo con una bronquiolitis clínicamente significativa en una gran población de neonatos a término, por lo demás sanos, del programa Medicaid de Tennessee entre 1995 y 2003. Supusimos que el tabaquismo materno durante el embarazo y el asma materna se asocian con la incidencia y la gravedad de la bronquiolitis durante la lactancia, independientemente de la enfermedad pulmonar o cardíaca preexistente.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio poblacional retrospectivo de una cohorte de más de 100.000 mujeres y lactantes incluidos en el Tennessee Medicaid Program entre 1995 y 2003. El Tennessee Medicaid Program sustituyó al programa federal de Medicaid en 1994 como programa estatal de asistencia sanitaria gestionada que cubre a los individuos elegibles para Medicaid y a los no asegurados³¹. Cerca del 50% de los lactantes nacidos en Tennessee son hijos de mujeres incluidos en el Tennessee Medicaid Program. Los hijos de mujeres de raza negra o blanca, de 15-44 años de edad e incluidas sostenidamente en el programa Tennessee Medicaid, fueron elegibles para la inclusión en el estudio. Los hijos de madre de otra raza no fueron suficientes para ser estudiados, por lo que se excluyó a los 2,13% de los lactantes por lo demás elegibles. También se excluyó a los hijos de mujeres con historia tabáquica desconocida (0,2%). Definimos la inclusión sostenida como la comprendida entre el año anterior al embarazo (fecha de la última regla en los 365 días) y la de la fecha de parto sin más de 45 días sin inclusión. Para superar la posible confusión asociada con la enfermedad cardíaca o pulmonar preexistente, sólo incluimos a los neonatos sanos nacidos a las 37 o más semanas de edad gestacional estimada (EGE) con un peso al nacimiento ≥ 2.500 gramos. Los Comités de Ética de la Vanderbilt University y del Tennessee Department of Health aprobaron el protocolo.

Obtuvimos los datos del estudio mediante la aplicación de métodos descritos previamente al cruce de los archivos de datos administrativos de Medicaid de Tennessee y los registros vitales del estado de Tennessee^{32,33}. Los archivos analizados no contuvieron identificadores personales y los resultados del estudio se notifican en conjunto, sin que puedan ser relacionados con los individuos. Determinamos la EGE en semanas por la fecha de la última regla del certificado de nacimiento (91,7%), o la calculamos a partir de la mediana del período gestacional en semanas según la raza, el peso al nacer y el año de nacimiento del neonato (8,22%) o asignamos la fecha de la última regla como 270 días antes del nacimiento^{34,35} (0,04%). Se excluyó a los lactantes con cualquiera de las siguientes situaciones durante los tres primeros meses de vida: código de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.^a revisión (CIE-9) o de la Terminología Actual de Procedimientos indicador de cardiopatía congénita o cirugía de cardiopatía congénita respectivamente, un código CIE-9 indicador de neumopatía crónica o de anomalía congénita de las vías respiratorias altas, el esófago o ambos puntos, o de la

recepción de una o más dosis de profilaxis del VRS (palivizumab o inmunoglobulina al VRS).

Durante el período de selección previo al parto identificamos, aplicando un método validado con anterioridad³⁵, el asma materna mediante las visitas de salud y las peticiones de farmacia. Las mujeres con un código CIE-9 493 (asma) en cualquiera de los nueve campos diagnósticos para pacientes ingresados, otra asistencia hospitalaria (observación durante 23 horas) o visita ambulatoria al médico fueron consideradas como afectas de asma. Además, las mujeres con dos prescripciones de cualquier agonista beta de corta duración o una sola prescripción de cualquier otra medicación para el asma (agonista beta de acción prolongada, corticoides inhalados, agentes modificadores de los leucotrienos) fueron consideradas afectas de asma. Las características demográficas identificadas en los archivos de inclusión en Tennessee Medicaid fueron: autnotificación materna de la raza (negra, blanca) y la región de residencia (urbana, suburbana, rural). El número de mujeres de raza distinta a la negra o la blanca fue demasiado pequeño para su estudio. Las variables demográficas determinadas a partir del certificado de nacimiento del neonato fueron: autnotificación de tabaquismo materno durante el embarazo, edad materna al parto, grado de escolarización materna, estado civil (soltera, casada), hermanos (ninguno, uno, dos o más) y sexo del neonato. Determinamos las visitas de asistencia sanitaria del lactante por bronquiolitis durante un año utilizando los códigos CIE-9 de bronquiolitis (466.1), neumonía por VRS (480.1) o ambos. Para determinar la gravedad de la bronquiolitis aplicamos una jerarquía: los lactantes hospitalizados fueron clasificados en el grupo de hospitalización, los lactantes con visita al servicio de urgencias (SU) no hospitalizados fueron clasificados en el grupo SU, los lactantes con visitas únicamente a la consulta fueron clasificados en el grupo de consulta y los lactantes sin visitas de asistencia sanitaria por bronquiolitis fueron clasificados en el grupo sin visita. También determinamos el riesgo de estancia hospitalaria prolongada, definido por una estancia de > 3 días, según los informes anteriores de que la mediana de la estancia por bronquiolitis en los niños estadounidenses es de 3 días².

Las principales variables de predicción fueron la historia de asma materna y el tabaquismo materno durante el embarazo. La estadística descriptiva de las variables categóricas se expresó como proporciones y la de las variables continuas como media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartil para las variables sin distribución normal. Todos los lactantes de la cohorte de estudio fueron seguidos hasta el año de edad, hasta que estuvieron más de 21 días sin inclusión en Tennessee Medicaid, o hasta la muerte. Para justificar la edad en el momento del diagnóstico utilizamos análisis de supervivencia en los que la edad fue la variable dependiente. Utilizamos las curvas de Kaplan-Meier para estimar la incidencia acumulativa de una visita de asistencia sanitaria por bronquiolitis (en la consulta, el SU, observación durante 23 horas y/u hospitalización). Comparamos la incidencia acumulativa de la bronquiolitis clínicamente significativa por estado de asma y tabaquismo materno mediante la prueba bilateral de *log-rank*³⁶. Incluimos las variables en el modelo según su importancia clínica y la asociación con el asma materna, el tabaquismo materno y la bronquiolitis, y fueron: estado del tabaquismo materno durante el embarazo y del asma materna, región de residencia, edad materna, grado de escolarización materna, raza/etnia materna, otros hermanos vivos, peso al nacer del lactante y sexo^{5,37}. Evaluamos la interacción entre asma materna y tabaquismo materno mediante la inclusión de un producto cruzado en el modelo. Mediante el modelo de regresión logística multinómico, estimamos el riesgo de tener una visita a la consulta, al servicio de urgencias o una hospitalización (incluyendo la observación durante 23 horas) comparado con ninguna por estado de asma y tabaquismo materno. Estimamos la incidencia poblacional acumulativa de hospitalización prolongada (> 3 días) por bronquiolitis utilizando el análisis de supervivencia y obtuvimos el riesgo relativo de hospitalización prolongada utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox. Confirmamos que la suposición de riesgos proporcionales era razonable para nuestros datos utilizando gráficos *log-log*. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete informático R versión 2.11 (www.r-project.org), SAS versión 8.2 (SAS Institutes; Cary, NC) y Stata versión 8.2. Utilizamos un valor de significación bilateral del 5% para todas las inferencias estadísticas.

TABLA 1. Características maternas y neonatales de una cohorte de neonatos a término, por lo demás sanos, incluidos en Tennessee Medicaid, 1995-2003, por tabaquismo materno y asma materna

Características	Sin tabaquismo ni asma materna (N = 68.710)		Sólo tabaquismo materno (N = 25.601)		Sólo asma materna (N = 4.427)		Ambos ^a (N = 2.507)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Edad materna en años ^b , mediana (RIC)	22 (19-25)		22 (20-26)		22 (19-25)		22 (20-26)	
Raza materna								
Blanca	33.108	48,19	21.451	83,79	2.431	54,91	2.215	88,35
Negra	35.602	51,81	4.150	16,21	1.996	45,09	292	11,65
Años de escolarización								
< 12	26.184	38,18	13.319	52,13	1.887	42,71	1.318	52,72
12	31.991	46,65	10.276	40,22	1.925	43,57	986	39,44
> 12	10.406	15,17	1.955	7,65	606	13,72	196	7,84
Desconocido	129	0,19	51	0,20	9	0,20	7	0,28
Estado civil								
Soltera	45.623	66,40	15.429	60,28	2.826	63,84	1.457	58,12
Casada	23.084	33,60	10.166	39,72	1.601	36,16	1.050	41,88
Desconocido	3	0	6	0	0	0	0	0
Región de residencia								
Úrbana	35.416	51,54	6.838	26,71	2.112	47,71	608	24,25
Suburbana	13.541	19,71	7.508	29,33	978	22,09	721	28,76
Rural	19.689	28,66	11.219	43,82	1.335	30,16	1.178	46,99
Desconocido	64	0,09	36	0,14	2	0,05	0	0
Hermanos								
Ninguno	20.671	30,11	6.680	26,11	1.448	32,75	736	29,38
Uno	24.876	36,23	9.717	37,98	1.495	33,81	900	35,93
≥ dos	23.115	33,66	9.190	35,92	1.479	33,45	869	34,69
Desconocido	48	0,07	14	0,05	5	0,11	2	0,08
Sexo del lactante								
Masculino	35.150	51,16	13.215	51,62	2.288	51,68	1.352	53,93
Femenino	33.560	48,84	12.386	48,38	2.139	48,32	1.155	46,07
Peso al nacimiento, gramos								
Mediana (RIC)	3.317 (3.033-3.629)		3.203 (2.920-3.487)		3.317 (3.033-3.629)		3.175 (2.920-3.487)	
EGE, semanas								
Mediana (RIC)	39,6 (38,6-40,7)		39,6 (38,6-40,7)		39,6 (38,6-40,6)		39,6 (38,6-40,7)	

EGE: edad gestacional estimada; RIC: rango intercuartil.

^aTabaquismo materno y asma materna durante el embarazo. ^bEdad materna al parto.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 101.245 dúos madre-hijo; el 42% de las madres era afroestadounidense (tabla 1). La mediana de edad de las mujeres al parto fue de 22 años, y el 65% de las mujeres eran solteras. El 42% de las mujeres tenía una escolarización inferior a la enseñanza secundaria. Las mujeres vivían en las regiones urbanas (44%), suburbanas (23%) y rurales (33%) del estado. Cerca del 7% de las mujeres cumplía los criterios de asma durante el período inicial anterior al parto y el 28% de las mujeres informó de fumar durante el embarazo. La mayoría de las mujeres no fumaba ni tenía asma (67,9%), mientras que el 25,3% de las mujeres fumó durante el embarazo pero no tenía asma, el 4,4% de las mujeres tenía asma y no fumaba y el 2,5% de las mujeres fumó durante el embarazo y tenía un diagnóstico de asma. Entre los lactantes, el 51% fueron varones, la mediana de la EGE fue de 39,6 semanas y la mediana de peso al nacimiento fue de 3.289 gramos (tabla 1). Cerca del 29% de los lactantes no tenía hermanos vivos, el 37% tenía uno y el 34% dos o más hermanos.

En conjunto, el 20% de los lactantes tuvo al menos una visita por bronquiolitis (visita a la consulta, visita al SU y/u hospitalización por bronquiolitis). Hubo diferencias de frecuencia de diagnóstico de bronquiolitis durante la lactancia por estado de asma y tabaquismo materno. Las proporciones de lactantes con diagnóstico de bronquiolitis en el primer año de vida fueron del 18% en los niños sin asma ni tabaquismo materno, el 24% en los

niños sólo con asma materna, el 24% en los niños con sólo tabaquismo materno y 30% en los niños con asma y tabaquismo materno. Las diferencias de la incidencia no ajustada de bronquiolitis se muestran mediante curvas de Kaplan-Meier (figura 1). Los lactantes con ambos factores de riesgo mostraron el máximo riesgo de visita a asistencia sanitaria por bronquiolitis (razón de riesgo [RR] 1,47 IC del 95% 1,36-1,59), ajustada respecto a la región de residencia en el estado, la edad materna, el grado de escolarización materna, la raza materna, otros hermanos vivos, el peso al nacimiento y el sexo del lactante, seguido por los lactantes sólo con asma materna (RR ajustada 1,39 IC del 95% 1,30-1,48) y con tabaquismo materno únicamente (RR ajustada 1,14 IC del 95% 1,10-1,18), comparado con los lactantes sin ninguno de los factores de riesgo (tabla 2).

La tabla 3 muestra los riesgos de las visitas a la consulta, las visitas al SU o las hospitalizaciones por bronquiolitis entre los lactantes cuyas madres fumaron o no durante el embarazo o tenían asma. Los hijos de madre que fumó y tuvo asma tuvieron más probabilidades de realizar visitas al SU por bronquiolitis que los lactantes sin ninguno de estos factores de riesgo (OR ajustada 2,18, IC del 95% 1,87-2,54). Los lactantes cuya madre tuvo sólo uno de estos factores de riesgo mostraron un riesgo menor, pero significativamente elevado de visitas a la consulta, hospitalizaciones o ambos episodios. El asma materna fue el más importante de estos dos factores de riesgo y se asoció con una OR de 1,20 y 1,74 para las visitas a la consulta y las hospitalizaciones, respecti-

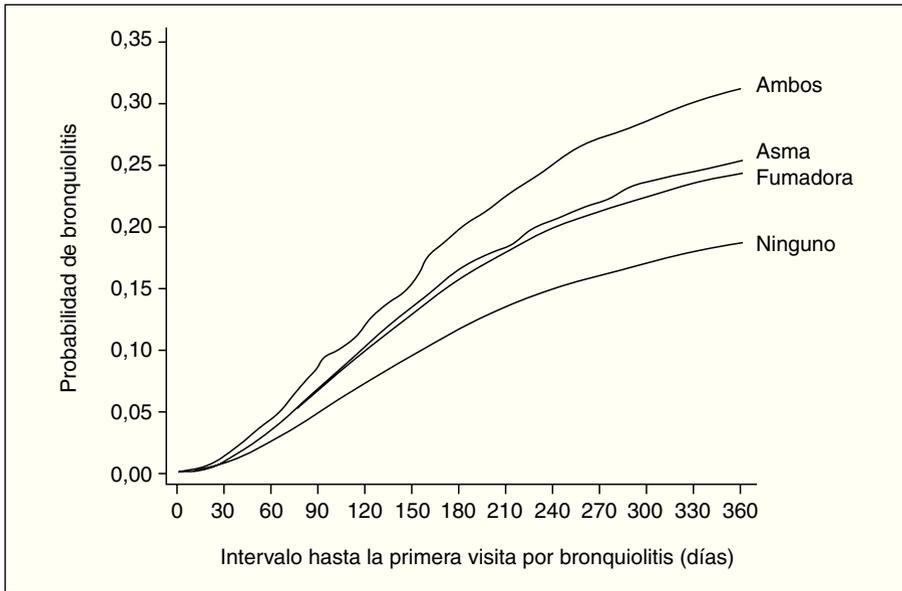


Fig. 1. Incidencia acumulativa de bronquiolitis clínicamente significativa en los neonatos a término, por lo demás sanos incluidos en Tennessee Medicaid, 1995-2003.

TABLA 2. Riesgo de tener un diagnóstico de bronquiolitis en los neonatos a término por lo demás sanos incluidos en Tennessee Medicaid, 1995-2003

Categoría de tabaquismo materno y asma materna	Número de sujetos	Casos de bronquiolitis (%)	Razón de riesgo* (IC del 95%)
Sin asma ni tabaquismo materno	68.710	12.373 (18)	Referencia
Sólo tabaquismo materno	25.601	6.024 (24)	1,14 (1,10-1,18)
Sólo asma materna	4.427	1.074 (24)	1,39 (1,30-1,48)
Asma y tabaquismo materno	2.507	745 (30)	1,47 (1,36-1,59)
Total	101.245	20.258 (20)	

IC: intervalo de confianza.

*Ajustado en un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox que incluyó las siguientes variables: grupo de tabaquismo materno durante el embarazo y asma materna, región de residencia en el estado, edad materna, estado civil materno, grado de escolarización materno, raza materna, otros hermanos vivos, peso al nacer y sexo del lactante.

TABLA 3. Odds ratios de encuentros de visita sanitaria por bronquiolitis por tabaquismo materno durante el embarazo y el estado de asma materno entre los neonatos incluidos en Tennessee, Medicaid, 1995-2003

	Odds ratios* (IC del 95%)
Visita a la consulta:	
Sin tabaquismo ni asma materna	Referencia
Sólo tabaquismo materno	1,06 (1,01-1,12)
Sólo asma materna	1,20 (1,08-1,33)
Asma materna y tabaquismo materno	1,23 (1,08-1,39)
Visita al servicio de urgencias:	
Sin tabaquismo ni asma materna	Referencia
Sólo tabaquismo materno	1,22 (1,13-1,31)
Sólo asma materna	1,55 (1,37-1,76)
Asma materna y tabaquismo materno	2,18 (1,87-2,54)
Hospitalización:	
Sin tabaquismo ni asma materna	Referencia
Sólo tabaquismo materno	1,28 (1,20-1,36)
Sólo asma materna	1,74 (1,55-1,96)
Asma materna y tabaquismo materno	1,71 (1,48-1,97)

IC: intervalo de confianza.

*Odds ratios de bronquiolitis ajustadas en un modelo de regresión logística multinómica para el grupo de tabaquismo materno durante el embarazo y asma materna, la región de residencia en el estado, la edad materna, el estado civil materno, el grado de escolarización materno, la raza materna, los otros hermanos vivos, el peso al nacer y el sexo del lactante.

vamente. Los efectos combinados de ambos factores de riesgo fueron similares a los del asma materna aislada.

La tabla 4 ofrece los riesgos de una hospitalización prolongada por bronquiolitis clasificada por estado de

asma y tabaquismo materno. La mediana de la duración de la estancia en nuestro estudio fue de 3 días. En conjunto, el 2,26% de los más de 100.000 lactantes de la cohorte tuvo una estancia hospitalaria superior a los 3 días. La figura 2 muestra que los lactantes con uno o ambos factores de riesgo tuvo mayor riesgo de estancia hospitalaria superior a 3 días por bronquiolitis que los lactantes sin ninguno de los factores de riesgo. Comparados con los lactantes sin asma o tabaquismo materno, los lactantes con asma materna mostraron el máximo riesgo de tener una hospitalización de más de 3 días (RR 1,52, IC 95% 1,26-1,82), seguidos de los lactantes con asma y tabaquismo materno (RR 1,38, 1,12-1,71) y sólo tabaquismo materno (RR 1,19, 1,08-1,31), tabla 4. Las diferencias de la tendencia de las razones de riesgo de la tendencia en las incidencias acumulativas fueron debidas al ajuste de la covariante (datos no ofrecidos).

DISCUSIÓN

En esta cohorte poblacional de más de 100.000 neonatos sanos a término hemos determinado que el asma materna, que representa una predisposición a tener hijos que desarrollen asma³⁸, y el tabaquismo materno durante el embarazo son factores independientes de riesgo de desarrollar una bronquiolitis clínicamente significativa

TABLA 4. Riesgo de tener una hospitalización prolongada por bronquiolitis en neonatos a término, por lo demás sanos incluidos en Tennessee Medicaid, 1995-2003

Categoría de tabaquismo materno y asma materna	Número de sujetos	Número de hospitalizaciones prolongadas (%)	Razón de riesgo* (IC del 95%)
Sin asma ni tabaquismo materno	68.710	1.269 (1,85)	Referencia
Sólo tabaquismo materno	25.601	802 (3,13)	1,19 (1,08-1,31)
Sólo asma materna	4.427	128 (2,89)	1,52 (1,26-1,82)
Asma y tabaquismo materno	2.507	94 (3,70)	1,38 (1,12-1,71)
Total	101.245	2.293 (2,26)	

IC: Intervalo de confianza.

Estancia hospitalaria > 3 días.

*Ajustado en un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox que incluyó las siguientes variables: grupo de tabaquismo materno durante el embarazo y asma materna, región de residencia en el estado, edad materna, estado civil materno, grado de escolarización materno, raza materna, otros hermanos vivos, peso al nacer y sexo del lactante.

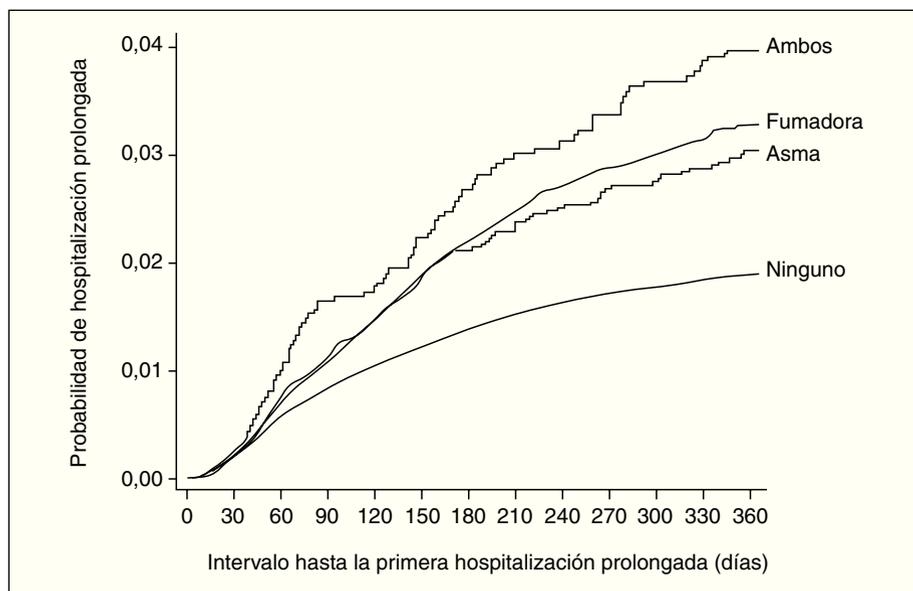


Fig. 2. Incidencia acumulativa de hospitalización prolongada por bronquiolitis en los neonatos a término, por lo demás sanos incluidos en Tennessee Medicaid, 1995-2003.

en el primer año de vida. En conjunto, el 20% de los lactantes tuvo una visita ambulatoria u hospitalaria por bronquiolitis, lo que concuerda con informes anteriores de la incidencia de bronquiolitis¹⁰. El riesgo de bronquiolitis aumentó significativamente en los pacientes con tabaquismo o asma materna, y fue máximo en los pacientes con asma y tabaquismo materno durante el embarazo. El aumento del riesgo en los lactantes con ambos factores de riesgo subraya la importancia clínica de los efectos combinados de estos factores de riesgo sobre el desarrollo de bronquiolitis durante la lactancia.

Es importante señalar que este estudio sólo incluyó a niños a término, no de bajo peso al nacer, y sin cardiopatía o neumopatía previa. También captamos la asistencia ambulatoria y la hospitalaria de la bronquiolitis. Por ello pudimos investigar el impacto de una predisposición familiar al desarrollo del asma y del tabaquismo materno durante el embarazo sobre el espectro de la gravedad de la bronquiolitis en una población de lactantes sin la confusión del pequeño tamaño del pulmón o de una enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente.

El asma materna, el tabaquismo materno durante el embarazo, o ambas circunstancias también aumenta el riesgo de bronquiolitis grave en esta población de neonatos sanos a término. Los lactantes con uno o ambos factores de riesgo tuvieron más probabilidades de realizar una visita al servicio de urgencias o de ser hospitali-

zados que los lactantes sin ninguno de los factores. La hospitalización, en concreto, es una medida patrón de la bronquiolitis grave utilizada por los científicos durante más de 40 años para realizar los estudios epidemiológicos^{11-13,21,23,24,39-44}. Aunque la mayoría de los lactantes estará infectada por el VRS y el 20-30% desarrollará bronquiolitis, sólo será hospitalizado un pequeño porcentaje de los lactantes infectados^{5,10}. En nuestra cohorte de estudio, los lactantes cuya madre tuvo asma, o tuvo asma y fumó, mostraron el máximo riesgo de ser hospitalizados por bronquiolitis y de tener una hospitalización prolongada por bronquiolitis.

Tener una madre con asma es un factor de riesgo fácilmente identificable para el desarrollo de bronquiolitis. Aclarar la asociación entre una predisposición familiar al desarrollo del asma y la bronquiolitis guiará a los estudios inmunológicos y mecánicos para detectar las distintas respuestas del huésped a la infección viral durante la lactancia y ayudar a definir las poblaciones diágn de alto riesgo para los esfuerzos de prevención. Además, los profesionales pueden informar a las familias del mayor riesgo y alentar aún más la importancia de evitar las medidas para disminuir el riesgo de infecciones virales. Respecto a las futuras intervenciones, se está evaluando varias vacunas del VRS que, de ser aprobadas, podrían ser utilizadas para prevenir la enfermedad, especialmente en los niños de alto riesgo.

El tabaquismo materno durante el embarazo es un factor evitable en la morbilidad de la bronquiolitis al que estuvo expuesto más del 25% de nuestra cohorte de estudio. Este estudio se centró sólo en neonatos no de bajo peso al nacer y observó que los lactantes con tabaquismo materno durante el embarazo tienen un mayor riesgo de desarrollar una bronquiolitis clínicamente significativa y de padecer una bronquiolitis más grave independiente de los efectos del bajo peso al nacer⁴⁵⁻⁴⁷. El aumento de la incidencia y la gravedad de la bronquiolitis en los lactantes con tabaquismo materno subraya la importancia de los esfuerzos para prevenir el consumo de tabaco y promover el abandono del tabaquismo de las mujeres embarazadas y en edad fértil.

Este trabajo tiene varias limitaciones. Definimos el asma materna mediante códigos diagnósticos CIE-9 y el empleo de la medicación, y así puede no detectar a las personas con una enfermedad intermitente. Sin embargo, la prevalencia del asma en la cohorte de estudio fue similar a la prevalencia publicada del asma en Tennessee⁴⁸. Nuestra definición de asma ha demostrado ser específica, y el trabajo previo demuestra que los individuos similarmente definidos tuvieron, en la revisión de historias clínicas, asma clara (62%) o probable^{35,49,50} (38%). Determinamos una medida de la predisposición genética a desarrollar asma, el asma materna, aunque no pudimos obtener la historia de asma en los demás familiares en primer grado. Por lo tanto, en el grupo de neonatos sin asma materna probablemente existan individuos con predisposición familiar al desarrollo de asma. Este error de clasificación llevaría a una atenuación de la asociación entre la predisposición familiar al desarrollo de asma y la bronquiolitis. Éste indica, por ejemplo, que el aumento del 74% de las probabilidades de hospitalización por bronquiolitis de los lactantes con asma materna, comparado con los lactantes sin asma o tabaquismo materno, es una diferencia real y, posiblemente, una infravaloración del impacto de la predisposición familiar. También se podría dudar de la exactitud de la valoración del tabaquismo materno a partir de los certificados de nacimiento. No obstante, informes anteriores de nuestro grupo de investigación han demostrado una buena concordancia de los datos del certificado de nacimiento con los datos de la historia clínica⁵¹. Además, la historia del tabaquismo materno está determinada antes del nacimiento del lactante y todo error de clasificación podría no distinguir a los lactantes que luego desarrollarán síntomas respiratorios. No tuvimos acceso a la historia tabáquica de otras personas del domicilio de los lactantes, ni pudimos separar la exposición intrauterina al humo de tabaco del tabaquismo materno durante el período posnatal. Por lo tanto, el tabaquismo materno durante el embarazo probablemente es una medida de la exposición pre y posnatal al humo de tabaco ambiental. En este caso, la asociación de HTA y bronquiolitis durante la lactancia será infravalorada por la existencia de clasificaciones erróneas ya que sólo pudimos captar el tabaquismo materno. Identificamos la bronquiolitis mediante datos diagnósticos y los diagnósticos CIE-9 representan los resultados objetivos calificados por el médico en el momento de la enfermedad que no estarían influidos por el sesgo del recuerdo. Utilizamos las visitas al servicio de urgencias como medida de la gravedad de la bronquiolitis y es posible que algunos lactan-

tes que acudieron al servicio de urgencias pudieran haber sido asistidos en consultas ambulatorias. Sin embargo, el mayor riesgo de una visita al servicio de urgencias fue congruente con otras medidas de la gravedad de la bronquiolitis como la hospitalización y la prolongada duración de la estancia. Además, dada la naturaleza retrospectiva de este estudio de cohorte, es posible que los hallazgos del estudio estuvieran influidos por otros factores no medidos y no podemos asegurar por completo que hayamos eliminado todos los sesgos posibles en nuestros análisis estadísticos multivariados. Aunque se puede dudar de la generalizabilidad de nuestros hallazgos a las poblaciones ajenas a Medicaid, la mitad de los lactantes nacidos en Tennessee están incluidos en el programa Medicaid. Por lo tanto, los lactantes de Tennessee Medicaid son muy representativos de la población del estado y constituyen una sustancial proporción de los niños nacidos en otras áreas de Estados Unidos.

CONCLUSIONES

En una cohorte poblacional de más de 100.000 lactantes sanos, sin bajo peso al nacer, el asma y el tabaquismo materno durante el embarazo se asociaron con un aumento de la incidencia y la gravedad de la bronquiolitis durante la lactancia. Los hallazgos del estudio señalan que la predisposición familiar al desarrollo del asma y el tabaquismo materno durante el embarazo son factores independientes de riesgo de desarrollar la principal causa de infecciones de las vías respiratorias bajas durante la lactancia. Como los virus como el VRS son ubicuos, la asociación entre bronquiolitis grave y asma materna indica que factores genéticos/del huésped influyen sobre la respuesta del lactante a la infección viral y confieren un mayor riesgo de infecciones virales de las vías respiratorias bajas. El trabajo para conocer las diferencias de la respuesta inmune a las infecciones virales aumentará nuestro conocimiento de la etiología del aumento de la enfermedad padecido por los niños con asma materna^{17,52-54}. Además, los hallazgos del estudio apoyan a las futuras investigaciones dirigidas a disminuir la gravedad de la bronquiolitis en las poblaciones de alto riesgo, al dirigirse a los lactantes cuyas madres fumaron durante el embarazo y/o tienen una predisposición familiar al desarrollo de asma.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado parcialmente por becas de investigación de UO1 HL 72471, MO1 RR00095, KO8 AI01582, Agency for Healthcare Research and Quality, Centers for Education and Research beca #U18-HS10384, GRECC Department of Veterans Affairs, the National Center for Research Resources, K12 RR17697 y la Thrasher Research Fund.

Estamos en deuda con el Tennessee Bureau of TennCare del Department of Finance and Administration, y con el Tennessee Department of Health, Office of Policy, Planning & Assessment, por el suministro de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, DC. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol.* 1973;98:289-300.

2. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-6.
3. Staat MA. Respiratory syncytial virus infections in children. *Semin Respir Infect*. 2002;17:15-20.
4. Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy: the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:66-71.
5. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Jr., Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865-70.
6. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003;143:S118-26.
7. Nielsen HE, Siersma V, Andersen S, et al. Respiratory syncytial virus infection. Risk factors for hospital admission: a casecontrol study. *Acta Paediatr*. 2003;92:1314-21.
8. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1991;133:1135-51.
9. Carlsen KH, Larsen S, Bjerve O, Leegaard J. Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol*. 1987;3:153-60.
10. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140:543-6.
11. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-41.
12. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:1665-9.
13. Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1997;76:315-9.
14. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Douglas JG. Wheezy bronchitis in childhood: a distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest*. 2003;124:18-24.
15. Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:571-7.
16. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
17. Lemanske RF, Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(suppl 15):38-43.
18. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(suppl 1):S78-86.
19. Everard ML. The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:56-61.
20. Sims DG, Gardner PS, Weightman D, Turner MW, Soothill JF. Atopy does not predispose to RSV bronchiolitis or post-bronchiolitic wheezing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:2086-8.
21. Laing I, Reidel F, Yap PL, Simpson H. Atopy predisposing to acute bronchiolitis during an epidemic of respiratory syncytial virus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:1070-2.
22. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501-7.
23. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:302-6.
24. Larouch V, Rivard G, Deschesnes F, Goulet R, Turcotte H, Boulet LP. Asthma and airway hyper-responsiveness in adults who required hospital admission for bronchiolitis in early childhood. *Respir Med*. 2000;94:288-94.
25. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1986;140:806-12.
26. Gurkan F, Kiral A, Dagli E, Karakoc F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol*. 2000;16:465-8.
27. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/115/1/e7
28. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*. 2004;113(suppl 4):1007-115.
29. Law BJ, Langley JM, Allen U, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:806-14.
30. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:815-20.
31. Mirvis DM, Chang CF, Hall CJ, Zaar GT, Applegate WB. TennCare: health system reform for Tennessee. *JAMA*. 1995;274:1235-41.
32. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998;148:1094-102.
33. Piper JM, Ray WA, Griffin MR, Fought R, Daughtery JR, Mitchell E Jr. Methodological issues in evaluating expanded Medicaid coverage for pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1990;132:561-71.
34. Carroll KN, Griffin MR, Gebretsadik T, Shintani A, Mitchell E, Hartert TV. Racial differences in asthma morbidity during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;106:66-72.
35. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1705-12.
36. Dupont WD. Statistical modeling for biomedical researchers. 1.^a ed. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 2002.
37. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:483-90.
38. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003;24:160-9.
39. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Shammari NA, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:386-92.
40. Wittig H, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma: a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy*. 1959;30:19-23.
41. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr*. 1971;79:744-7.
42. Fjaerli HO, Farstad T, Rod G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr*. 2005;5:31.
43. Gomez R, Colas C, Sebastian A, Arribas J. Respiratory repercussions in adults with a history of infantile bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:447-51.
44. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after whee-

Carroll KN et al. El asma y el tabaquismo materno se asocian con un aumento del riesgo de bronquiolitis durante la lactancia

- zing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:1070-6.
45. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics.* 1987;80:502-11.
 46. Meyer MB, Comstock GW. Maternal cigarette smoking and perinatal mortality. *Am J Epidemiol.* 1972;96:1-10.
 47. Ramsay MC, Reynolds CR. Does smoking by pregnant women influence IQ, birth weight, and developmental disabilities in their infants? A methodological review and multivariate analysis. *Neuropsychol Rev.* 2000;10:1-40.
 48. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma prevalence and control characteristics by race/ethnicity: United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:145-8.
 49. Hartert TV, Togias A, Mellen BG, Mitchel EF, Snowden MS, Griffin MR. Underutilization of controller and rescue medications among older adults with asthma requiring hospital care. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:651-7.
 50. Hartert TV, Speroff T, Togias A, et al. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:467-73.
 51. Piper JM, Mitchel EF Jr, Snowden M, Hall C, Adams M, Taylor P. Validation of 1989 Tennessee birth certificates using maternal and newborn hospital records. *Am J Epidemiol.* 1993;137: 758-68.
 52. Van Benten I, van Drunen CM, Koopman LP, et al. RSV-induced bronchiolitis but not upper respiratory tract infection is accompanied by an increased nasal IL-18 response. *J Med Virol.* 2003;71:290-7.
 53. Gern JE, Martin MS, Anklam KA, et al. Relationships among specific viral pathogens, virus-induced interleukin-8, and respiratory symptoms in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13:386-93.
 54. Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105:S497-502.