Tabaquismo materno, asma y bronquiolitis: ¿asociación clara o pruebas dudosas?

Aunque no existe ninguna duda de que la exposición al humo del tabaco medioambiental, el tabaquismo pasivo, contribuye a las infecciones de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños pequeños en países en desarrollo¹ y en las naciones industrializadas^{2,3}, las pruebas de un efecto específico sobre la infección por virus respiratorio sincitial (VRS) de las vías respiratorias inferiores (VRI) son menos claras⁴. La naturaleza dudosa de las pruebas del papel del tabaquismo pasivo sobre la gravedad de la bronquiolitis por VRS ha propiciado en parte que la American Academy of Pediatrics (AAP) no tenga en cuenta firmemente el tabaquismo como un factor de riesgo cuando considera la profilaxis con palivizumab de lactantes nacidos prematuramente⁵⁻⁷ (32-35 semanas de edad gestacional [EG]).

En este número de *Pediatrics*, Carroll et al⁸ han concluido el que probablemente es el estudio poblacional de mayor tamaño en lactantes a término con bronquiolitis, para determinar la asociación entre asma materna, tabaquismo materno e incidencia y gravedad de dicho proceso. En esta cohorte de más de 100.000 díadas mujer/lactante, más del 20% de lactantes había recibido una visita de atención primaria por bronquiolitis. El tabaquismo materno aumentó el riesgo del proceso en un 14%, el asma materna en un 39% y ambos, en un 47%. Los hijos de mujeres fumadoras con asma corrieron un mayor riesgo de visitas a los departamentos de urgencias y de hospitalizaciones. Aunque el tabaquismo materno aumentó el riesgo de hospitalización prolongada en un 19%, si la mujer era fumadora y presentaba asma, el aumento del riesgo fue del 38%. Dado el gran tamaño del estudio, que abarcó la inmensa mayoría de lactantes y mujeres inscritas en el programa Medicaid de Tennessee entre 1995 y 2003, parecería ser una prueba convincente de una asociación entre el tabaquismo materno y la bronquiolitis.

A pesar del gran tamaño del estudio es preciso temperar los resultados con una comprensión de las limitaciones del estudio, reconocidas por los autores. La principal limitación es que en estos análisis no se incluyeron los factores de riesgo conocidos por asociarse con hospitalizaciones para infección por VRS o bronquiolitis, como el índice de hacinamiento, que incluye el número de hermanos y adultos que viven en el hogar, la exposición a guarderías, o la exposición de los hermanos a guarderías, o la presencia de hermanos menores de 5 años de edad y el nacimiento durante la primera mitad de la estación de VRS y un supuesto factor de riesgo, la lactancia materna⁴. En un examen de los factores de riesgo atópico, aunque se consideraron los antecedentes

maternos de asma, en el análisis no se incluyeron los de otros familiares, u otras enfermedades, como la dermatitis atópica o la rinitis alérgica en familiares en primer grado⁹. Por último, un diagnóstico de bronquiolitis no equivale a una infección por VRS, aunque en la estación del virus la mayor parte de ingresos por este proceso (quizá un 60-80%) se deberían al VRS.

En un estudio inicial, efectuado en Rochester¹⁰ entre 1974 y 1976, sus autores sugirieron la presencia de una diferencia significativa entre niños hospitalizados para infecciones por VRS y los individuos de control en la magnitud de la exposición al humo del tabaco medioambiental (76% comparado con 40%, respectivamente, $p < 0,01$). Lamentablemente, en este estudio no se efectuó un análisis multivariado. En un estudio ulterior de casos-controles, realizado en 53 individuos con bronquiolitis y 106 individuos de control emparejados, sus autores demostraron un aumento del riesgo de bronquiolitis en familias con uno o más fumadores¹¹. En este estudio, un análisis multivariado, que incluyó un índice socioeconómico, la lactancia materna, el hacinamiento, número de hermanos en el hogar y antecedentes familiares de asma, demostró un efecto significativo del tabaquismo pasivo en individuos con o sin antecedentes familiares de asma¹¹. En diversos estudios prospectivos de casos-controles efectuados en Suecia¹², Finlandia¹³ y Oakland¹⁴ no se demostró un efecto, aunque los estudios se diseñaron para examinar los factores de riesgo del desarrollo ulterior de asma, y no analizaron los diversos factores de riesgo de hospitalización para infección por VRS. En un estudio de casos-controles a gran escala, efectuado en Dinamarca¹⁵, diseñado para examinar los factores de riesgo de hospitalización para infección por VRS, el tabaquismo durante el embarazo fue uno de los factores de riesgo significativos en el análisis multivariado (*odds ratio* [OR] 1,56, intervalo de confianza [IC] del 95% 1,32-1,98). Estudios recientes efectuados en Alaska¹⁶ y Australia¹⁷ demostraron un efecto significativo en el análisis univariado ($p = 0,018$ y $0,0004$, respectivamente) pero no demostraron el mismo efecto en el análisis multivariado. En el estudio procedente de Alaska, los factores de riesgo incluyeron la lactancia materna, hacinamiento, número de hermanos en el hogar y exposición a la guardería pero no se incluyeron la exposición de los hermanos a guarderías o los antecedentes maternos de asma u otros miembros de la familia con atopia¹⁶. En comparación, en el estudio de casos-controles efectuado en Australia no se examinó ninguno de los otros factores de riesgo bien conocidos pero se examinaron los factores de riesgo más raros asociados con hos-

pitalización para infección por VRS. De modo no sorprendente, el análisis multivariado no demostró efectos del tabaquismo en esta población¹⁷.

Por consiguiente, para obtener la respuesta, ¿debemos examinar los estudios prospectivos de cohorte? Claramente, el más importante fue el efectuado en Tucson. En este estudio a gran escala, efectuado en 1.179 lactantes, los autores examinaron los factores de riesgo del desarrollo de infección de las vías respiratorias inferiores (IVRI) por VRS¹⁸, y el análisis multivariado no demostró efectos significativos de la exposición al humo de tabaco medioambiental. En un estudio más reciente de casos-contróles, anidado, procedente de la cohorte de nacimiento danesa⁹, que incluyó a 2.564 lactantes y niños hospitalizados con infección por VRS y a 12.816 individuos de control emparejados por la edad, seguidos desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad, se demostró que la exposición al humo del tabaco se asociaba claramente con un mayor riesgo de hospitalización para esta infección (OR 1,35, IC del 95% 1,20-1,52). En este estudio, en el que se obtuvieron los datos de los pacientes a nivel individual y se incluyeron todos los factores de riesgo conocidos y sospechados descritos previamente⁴, se demostró que la exposición al humo del tabaco medioambiental aumenta el riesgo de hospitalización en lactantes en cada uno de los grupos de edad examinados, es decir, 0-5, 6-11 y 12-18 meses de edad⁹. En este estudio también se estableció el papel de una predisposición atópica para la hospitalización de lactantes con bronquiolitis por VRS: el riesgo relativo ajustado de hospitalización para infección por el virus fue de 1,11 para la dermatitis atópica materna, 1,72 para el asma materna y 1,23 para el asma paterna.

En ninguno de los estudios de casos-contróles o de cohorte mencionados previamente ni en el estudio de Carroll et al⁸, cuyos resultados se publican en este número de la revista, se respondió a la pregunta principal, ¿aumenta la exposición de lactantes prematuros al humo del tabaco medioambiental el riesgo de hospitalización para una infección por VRS? De hecho, el estudio de Carroll excluye a dichos niños y presta atención a los niños sanos. En dos estudios prospectivos de cohorte, efectuados en España^{19,20} (en lactantes < 32 semanas de EG), uno procedente de Alemania²¹ (en lactantes < 35 semanas de EG) y uno de Canadá²² (en lactantes de 33-35 semanas de EG) y en un estudio de casos-contróles efectuado en España²³ (en lactantes de 33-35 semanas de EG) se ha abordado este problema en lactantes prematuros. Todos estos estudios recientes incluyeron la mayor parte de factores de riesgo conocidos de hospitalización para infección por VRS. Sólo en dos de estos cinco estudios, ambos procedentes de España^{19,22}, sus autores demostraron un riesgo independiente de la exposición al humo del tabaco medioambiental de las hospitalizaciones para infección por VRS. Publicado en este número de *Pediatrics*, el artículo de Carroll et al⁸ y los dos estudios daneses a gran escala^{9,15} respaldan convincentemente el papel de la exposición al humo del tabaco medioambiental como un importante factor de riesgo del desarrollo de infección grave por VRS que da lugar a hospitalización. Sin embargo, ninguno de los dos estudios aborda la pregunta decisiva para la que los pediatras desearían tener una respuesta, ¿corre el lactante prematuro un riesgo tan alto de hospitalización para in-

fección por VRS a partir de la prematuridad exclusiva que la exposición al humo de tabaco medioambiental no aumenta todavía más dicho riesgo?

ERIC A.F. SIMÕES, MB, BS, DCH, MD

Department of Pediatrics, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center and Children's Hospital, Denver, Colorado, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Y, Wanxian L, Shunzhang Y. Influence of passive smoking on admissions for respiratory illness in early childhood. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:303-6.
2. Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child*. 1987;62:786-91.
3. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics*. 1990;85:505-11.
4. Simões EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003;143:S118-26.
5. Meissner HC, Long SS; American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112:1447-52.
6. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. En: Pickering LK, editor. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27.^a ed. Elk Grove Village, IL; 2006. p. 560-6.
7. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774-93.
8. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics*. 2007;119:1104-12.
9. Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, et al. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics*. 2006;118(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/5/e1360
10. Hall CB, Hall WJ, Gala CL, McGill FB, Leddy JP. Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr*. 1984;105:358-64.
11. 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.
12. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*. 1995;95:500-5.
13. Juntti H, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Niinimäki A, Uhari M. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy*. 2003;58:878-84.
14. Adler A, Ngo L, Tosta P, Tager IB. Association of tobacco smoke exposure and respiratory syncytial virus infection with airways reactivity in early childhood [revisión en *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:322]. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:418-27.
15. 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.
16. Bulkow LR, Singleton RJ, Karron RA, Harrison LH; Alaska RSV Study Group. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection among Alaskan native children. *Pediatrics*. 2002;109:210-6.
17. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Predicting respiratory syncytial virus hospitalization in Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:248-52.

18. 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.
19. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:592-7.
20. Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:874-9.
21. Liese JG, Grill E, Fischer B, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr.* 2003;162:230-6.
22. 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.
23. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. 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.