

El empleo de antibióticos en los niños se asocia con un aumento del riesgo de asma

Fawziah Marra, PHARM^{a,b}, Carlo A. Marra, PHARM^a, PhD^{a,c}, Kathryn Richardson, MSc^{a,c}, Larry D. Lynd, BSP, PhD^{a,c}, Anita Kozyrskyj, BSCPHM, PhD^d, David M. Patrick, MD, MSc^{a,b}, William R. Bowie, MD^a, y J. Mark FitzGerald, MD^{a,e}

GENERALIDADES: La exposición a antibióticos en la primera infancia es un posible contribuyente a la creciente prevalencia del asma en los países industrializados. Aunque una serie de estudios publicados ha comprobado esta hipótesis, los resultados han sido contradictorios.

OBJETIVO: Explorar la asociación entre la exposición a antibióticos antes del año de edad y el desarrollo del asma.

MÉTODOS: Evaluamos las cohortes de nacimiento de 1997 a 2003 (n = 251.817) mediante datos administrativos. Determinamos la exposición a antibióticos durante el primer año de vida, así como la incidencia de asma después de los 24 meses de edad, tanto en los expuestos como en los no expuestos a antibióticos durante los primeros 12 meses de vida. Utilizamos los modelos de riesgos proporcionales de Cox para ajustar con respecto a posibles factores de confusión y para determinar los cocientes de riesgo de desarrollo de asma asociados con la exposición a antibióticos.

RESULTADOS: La exposición a antibióticos en el primer año de vida se asocia con un pequeño riesgo de desarrollo de asma en la primera infancia tras el ajuste con respecto al sexo, el nivel socioeconómico al nacer, el domicilio, rural o urbano, al nacer, el peso al nacimiento, la edad gestacional, el modo de parto, la frecuencia de las visitas al médico, las visitas al hospital por motivos quirúrgicos, las visitas al alergólogo,

neumólogo o inmunólogo, las anomalías congénitas y la presencia de otitis media, bronquitis aguda o crónica e infecciones de las vías respiratorias altas y bajas durante el primer año de vida. A medida que aumenta el número de tratamientos antibióticos lo hace el riesgo de asma, observándose el máximo riesgo en los niños que recibieron > 4 tratamientos. Todos los antibióticos mostraron asociación con aumento del riesgo de desarrollo de asma, excepto las sulfamidas.

CONCLUSIONES: Este estudio ofrece pruebas de que el empleo de antibióticos en el primer año de vida se asocia con un pequeño riesgo de desarrollar asma, y que este riesgo aumenta con el número de tratamientos de antibióticos prescritos.

El asma es la enfermedad crónica de la infancia más habitual. Casi la octava parte de los niños en edad escolar padece asma, y ~10% de los niños (frente al 5% de los adultos) toman medicamentos por ello^{1,2}. Numerosos estudios, realizados en distintos países y sobre diferentes poblaciones durante los últimos 30 años, han indicado que la prevalencia del asma ha aumentado de forma significativa³. Una revisión de 1980 demostró que la prevalencia global del asma autodenunciada en los 12 meses anteriores a la revisión era del 3%, y que al repetir la revisión en 1999, esta cifra se había duplicado⁴.

Es habitual el empleo de los antibióticos para tratar las infecciones durante la primera infancia, y su empleo en los niños aumentó significativamente a finales de los años ochenta y principios de los noventa⁵. Como este aumento del empleo de antibióticos ha ido acompañado de un incremento de la prevalencia del asma, los científicos han supuesto la existencia de una asociación causal. Este postulado concuerda con la "hipótesis de la higiene", que sugiere que crecer en un ambiente más higiénico, con menor exposición a microbios, puede aumentar las respuestas inmunitarias atópicas (célula T auxiliar de tipo 2) y, así, el desarrollo del asma^{6,7}. Aunque una serie de estudios ha evaluado esta asociación, las pruebas epidemiológicas son contradictorias⁸⁻¹⁷.

El objetivo de este estudio fue explorar la asociación entre la exposición a antibióticos en el primer año de vida y el posterior desarrollo de asma mediante una gran

^aFaculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, Vancouver, Columbia Británica, Canadá; ^bDepartment of Vaccine and Pharmacy, BC Centre for Disease Control, Vancouver, Columbia Británica, Canadá; ^cCentre for Health Evaluation and Outcome Sciences, Vancouver, Columbia Británica, Canadá; ^dDepartment of Pharmacy, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá; ^eCentre for Clinical Epidemiology and Evaluation, Vancouver Coastal Health Research Institute, Vancouver, Columbia Británica, Canadá.

Correspondencia: Carlo A. Marra, PharmD, PhD, University of British Columbia, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Centre for Health Evaluation and Outcomes Sciences, St Paul's Hospital, 620-1081 Burrard St, Vancouver, Columbia Británica, Canadá V6Z 1Y6.

Correo electrónico: carlo.marra@ubc.ca

cohorte poblacional. En concreto, tratamos de valorar la asociación entre los antibióticos prescritos durante el primer año de vida y el desarrollo de asma, y evaluar una posible relación de respuesta a la dosis entre el número de tratamientos antibióticos recibidos y el desarrollo del asma.

MÉTODOS

Población de estudio

La cohorte del estudio longitudinal constó de todos los nacidos vivos en Columbia Británica (BC), Canadá, entre enero de 1997 y diciembre de 2003. Para ser incluidos en el análisis, debían disponer de un seguimiento durante al menos 2 años desde el momento del nacimiento. Los que murieron o abandonaron la provincia fueron descartados. Contamos con información de seguimiento de todos los archivos de datos hasta diciembre de 2005.

Tomamos los nacimientos entre 1997 y 2003 y las muertes hasta 2005. Además del sexo, tomamos datos relacionados con el nacimiento, que clasificamos así: 1) edad gestacional, clasificada como < 37, 37, 38, 39, 40 o > 40 semanas completas; 2) peso al nacimiento, clasificado como < 1.500, 1.501 a 2.500, 2.501 a 3.500, 3.501 a 4.500 o > 4.500 g, y 3) modo de parto, clasificado como vértice espontáneo, cesárea (primera, segunda o tercera), nalgas, fórceps, ventosa obstétrica o desconocido.

Origen de los datos

Utilizamos datos administrativos de salud relacionados que contenían información sobre todos los servicios médicos, ingresos hospitalarios y episodios ambulatorios de dispensación de medicamentos de venta con receta para evaluar las posibles exposiciones a antibióticos, los posibles factores de confusión y los resultados. También cruzamos la información sobre el estado vital de la oficina de estadísticas vitales de la provincia. Las relaciones entre los distintos archivos de datos se consiguieron mediante el empleo de un número sanitario único personal para cada residente en BC. El nivel socioeconómico (NES) familiar estuvo determinado por los ingresos por persona del vecindario, según el censo canadiense, y se notificó en quintiles. De forma similar, la calificación de área urbana o rural, basada en la dirección del domicilio, provino de la información del código postal. Retiramos todas las identificaciones personales rastreables de nuestro conjunto de datos para proteger la confidencialidad del paciente. El University of British Columbia Behavioral Research Ethics Board otorgó la aprobación ética.

La información de los medicamentos antiasmáticos y de los antibióticos dispensados entre 1997 y 2005 provino de los códigos del Anatomic Therapeutic Chemical Classification System (ATC). Los medicamentos contra el asma (códigos ATC R03A-D) fueron agonistas β de acción corta, corticoides inhalados, ipratropio, ketotifeno y antagonistas del receptor de leucotrienos. Los antibióticos (código ATC J01) se clasificaron como penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, sulfamidas y otras clases.

En la base de datos, las visitas al médico estuvieron clasificadas según el código diagnóstico de 3 cifras (*Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión* [CIE-9]) relacionado con ellas, el tipo de médico (generalista o especialista), un identificador específico del médico, los códigos de las tarifas del servicio y los honorarios profesionales pagados por cada servicio. La información de los honorarios médicos por asma entre 1997 y 2005 provino del código 493 de la CIE-9. La información de los honorarios médicos por otras enfermedades durante el primer año de vida, pertinente para este análisis, se tomó de los códigos 034 o 461-5 (infección de las vías respiratorias altas [IVRA]), 481-6 (infección de las vías respiratorias bajas [IVRB]), 381-2 (otitis media), 466 o 490-1 (bronquitis) y 740-59 (anomalías congénitas) de la CIE-9. Se tomaron todos los honorarios médicos durante el primer año de vida para estimar

la frecuencia de las visitas al médico. Además, se tomaron los honorarios de las visitas al alergólogo, neumólogo o inmunólogo durante el primer año de vida. Para clasificar las hospitalizaciones utilizamos códigos similares.

Definición de asma

La fecha del diagnóstico de asma fue la primera entre: 1) un alta hospitalaria por asma (código CIE-9 493), o 2) 2 solicitudes de honorarios médicos por servicios codificados como CIE-9 493 en un período de 12 meses, o 3) 2 prescripciones de un medicamento antiasmático conocido en un período de 12 meses.

Se optó por esta definición de asma porque fue la que mostró el máximo valor de predicción positiva de todas las definiciones. La investigación previa que comparó distintas definiciones de asma de una base de datos con un patrón de referencia de diagnóstico de asma infantil por un alergólogo observó que esta definición de asma tuvo un valor de predicción positiva del 92%, superior al de las demás definiciones, que necesitan menos visitas y prescripciones¹⁸.

Análisis estadístico

La hipótesis principal fue explorar la asociación entre la exposición a antibióticos antes del año de edad y el desarrollo de asma infantil. A efectos de nuestro análisis principal, excluimos a los niños seguidos durante < 2 años ($n = 8.014$) o que cumplieron la definición de padecer asma durante los 2 primeros años de vida ($n = 22.736$), por reconocer que estos niños podrían presentar síntomas de asma durante la lactancia, lo que pudo haber provocado la prescripción de un antibiótico. Por lo tanto, los casos incidentes de asma se identificaron de forma prospectiva, mientras se seguía a los niños desde los 2 años de edad hasta lo que sucediese antes entre: 31 de diciembre de 2005, la muerte o la salida de BC. Esto permitió un período máximo de seguimiento de 7 años (hasta una edad máxima de 9 años). En los niños no registrados en el plan de servicios médicos (PSM) el 31 de diciembre de 2005, la fecha de salida de BC fue la más tardía entre: el final del último período de cobertura por el PSM, la última factura del PSM, la última separación del hospital o el último registro de Pharma-Net.

Los posibles factores de confusión fueron el sexo, el NES al nacer, el domicilio urbano o rural al nacer, el peso al nacimiento, la edad gestacional, el método de parto, la frecuencia de las visitas al médico, la visita al alergólogo/neumólogo/inmunólogo, la visita al hospital por causa quirúrgica, las anomalías congénitas y las enfermedades relacionadas (otitis media, bronquitis, IVRA e IVRB). Se aplicó el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar los cocientes de riesgo (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% para la asociación entre exposición a antibióticos durante el primer año de vida y el posterior desarrollo de asma infantil, mientras se ajustaba respecto a posibles factores de confusión. La exposición a antibióticos en el primer año se midió de 3 maneras: alguna dispensación de antibióticos frente a ninguna, el número de prescripciones de antibióticos dispensado (0, 1-2, 3-4, > 4) y por tipo de antibiótico dispensado.

Para valorar la validez de la presunción de riesgos proporcionales de Cox, se ajustó un modelo gradual de riesgos proporcionales. El tiempo de seguimiento se dividió en 3 períodos para predecir el diagnóstico de asma a distintas edades (2-3, 3-5 y 5-9 años). En cada variable, esto permitió al HR seguir una función gradual en los 3 períodos. La suposición de riesgos proporcionales se estudió luego con el método propuesto por Moreau et al¹⁹, con el que se comprueba la hipótesis de que el HR permanece constante en los 3 períodos. Las variables que violaron la suposición de riesgos proporcionales fueron sustituidas por una variable gradual (es decir, que pudo variar en los 3 períodos). La observación de los residuos de Schoenfeld ayudó a modelar la variable gradual²⁰. Elaboramos un gráfico atenuado no paramétrico de la función de riesgo para observar cómo cambia la tasa de diagnósticos de asma con el tiempo. También calculamos la tasa de incidencia de diagnósticos de asma, global y en cada uno de los 3 períodos de tiempo. La multicolinealidad se estudió observando los errores estándar al

añadir y retirar las variables del modelo. También se observaron las correlaciones y los diagramas de dispersión entre todas las variables del modelo.

Para valorar la posibilidad de un sesgo protopático (una asociación espuria si se utilizaron antibióticos como tratamiento de los síntomas tempranos de asma) realizamos 2 análisis de sensibilidad en los que restringimos la definición de exposición a antibióticos durante el primer año de edad a sólo los antibióticos no dispensados por una LETRI, una IVRA, una bronquitis o una otitis media y en los que restringimos el análisis únicamente a los niños no diagnosticados de IVRB, IVRA, bronquitis u otitis media (independientemente de la exposición a antibióticos).

En este estudio, la significación estadística equivale a $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos utilizaron SAS 9 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) y R 2.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria [www.R-project.org]).

RESULTADOS

La cohorte de estudio constó de 251.187 nacidos vivos (223 resultaron excluidos por problemas del cruce de la base de datos). El 50% eran niños, el 85% había nacido en áreas urbanas y la distribución a través de los quintiles socioeconómicos fue uniforme. El 93% de los neonatos pesó entre 2,5 kg y 4,5 kg y el 65% nació por vía natural, aunque el 24% de los nacimientos fue por cesárea; se recetó al menos un antibiótico durante el primer año de vida a 108.958 (43%) niños. La media del tiempo de segui-

miento fue de 5,5 años (DE: 2,0), con unos límites de 2 a 9 años. El 7% de los niños ($n = 18.864$) desarrolló asma durante el período de seguimiento, y la incidencia global de asma fue de 2,3 por 100 personas/año (PA) de seguimiento; aunque la tasa osciló entre el 2,7 por 100 PA en los diagnosticados a los 2 o 3 años y el 1,7 por 100 PA en los diagnosticados entre los 5 y 9 años (tabla 1). Las tablas 2 y 3 muestran detalles demográficos adicionales y del tratamiento antibiótico.

Los HR no ajustados de la asociación entre exposición a antibióticos y asma no fueron constantes durante el tiempo. La asociación entre prescripción de antibiótico durante el primer año de vida y asma fue más potente en los diagnósticos tempranos durante el período de seguimiento (tabla 2). También parece que existió una relación de respuesta a la dosis en los resultados no ajustados, con una relación uniformemente creciente entre el número de tratamientos antibióticos durante el primer año de vida y el desarrollo de asma. Además, todos los tipos de antibióticos parecieron estar asociados con el desarrollo del asma.

Al ajustar los resultados respecto a posibles factores de confusión, la exposición a antibióticos en el primer año de vida mostró una asociación positiva con el asma (HR ajustado: 1,12 [IC 95%: 1,08-1,16]) (tablas 3 y 4). El riesgo creciente de asma se asoció con ser varón, vivir en un domicilio urbano, tener un menor NES, menor peso al nacimiento, menor edad gestacional, nacer por primera cesárea (pero no en las posteriores), extracción con fórceps o ventosa obstétrica, carecer de anomalías congénitas, visitar a especialistas, mostrar mayor frecuencia de visitas al médico durante el primer año, mayor número de diagnósticos de bronquitis, IVRA o IVRB y menor número de diagnósticos de otitis media (tabla 3). El riesgo de desarrollo de asma también aumentó con el número de tratamientos antibióticos recibidos durante el primer año de vida (HR ajustado para > 4 tratamientos: 1,30 [IC 95%: 1,20-1,41]) (tabla 4). La asociación con asma varió según el tipo de antibiótico dispensado, mostrando la exposición a macrólidos la

TABLA 1. Tasas de asma incidente según la edad en el momento del diagnóstico

Edad al diagnóstico (años)	Asma, casos incidentes	PA	Incidencia de casos por 100 PA	
			Tasa	IC 95%
2-3	6.239	229.683,5	2,72	2,71-2,72
3-5	8.133	337.868,4	2,41	2,40-2,41
5-9	4.492	257.756,8	1,74	1,74-1,75
Global (2-9)	18.864	825.308,7	2,29	2,28-2,29

IC: intervalo de confianza; PA: personas/año.

TABLA 2. Asociación entre la exposición a antibióticos durante el primer año de vida y desarrollo de asma según la edad al diagnóstico

Variable de exposición a antibiótico	n (N = 251.817)	%	Riesgo no ajustado según el año del diagnóstico								
			2-3 años			3-5 años			5-9 años		
			HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Exposición a antibiótico	108.958	43,3	1,60	1,52-1,68	$< 0,0001$	1,45	1,39-1,52	$< 0,0001$	1,35	1,28-1,44	$< 0,0001$
N.º de prescripciones					$< 0,0001$			$< 0,0001$			$< 0,0001$
0 (referencia)	142.859	56,7	1,00	—		1,00	—		1,00	—	
1-2	83.541	33,2	1,46	1,39-1,55	$< 0,0001$	1,36	1,30-1,43	$< 0,0001$	1,26	1,19-1,35	$< 0,0001$
3-4	18.495	7,3	1,91	1,75-2,07	$< 0,0001$	1,60	1,48-1,72	$< 0,0001$	1,56	1,41-1,71	$< 0,0001$
> 4	7.016	2,8	2,44	2,18-2,73	$< 0,0001$	2,08	1,88-2,30	$< 0,0001$	1,76	1,53-2,02	$< 0,0001$
Exposición por tipo de antibiótico											
Amoxicilina	84.922	33,7	1,35	1,28-1,42	$< 0,0001$	1,24	1,19-1,30	$< 0,0001$	1,20	1,13-1,27	$< 0,0001$
Penicilina	6.488	2,6	1,20	1,12-1,30	$< 0,0001$	1,20	1,12-1,30	$< 0,0001$			
Cefalosporina	20.731	8,2	1,27	1,21-1,33	$< 0,0001$	1,27	1,21-1,33	$< 0,0001$	1,27	1,21-1,33	$< 0,0001$
Sulfamida	20.041	8,0	1,12	1,07-1,17	$< 0,0001$	1,12	1,07-1,17	$< 0,0001$	1,12	1,07-1,17	$< 0,0001$
Macrólido	23.298	9,3	1,43	1,33-1,54	$< 0,0001$	1,28	1,20-1,37	$< 0,0001$	1,19	1,08-1,31	0,0003
Otro antibiótico en el primer año	350	0,1	1,11	0,82-1,50	0,49	1,11	0,82-1,50	0,49	1,11	0,82-1,50	0,49

HR: cociente de riesgo; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Modelo completo (exposición a antibióticos)/riesgos ajustados asociados con el desarrollo de asma según la edad al diagnóstico

Variable	n (N = 251.817)	%	Riesgo no ajustado según el año del diagnóstico								
			2-3 años			3-5 años			5-9 años		
			HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Exposición a antibiótico	108.958	43,3	1,12	1,08-1,16	< 0,0001	1,12	1,08-1,16	< 0,0001	1,12	1,08-1,16	< 0,0001
Sexo masculino	126.000	50,0	1,46	1,38-1,53	< 0,0001	1,40	1,34-1,46	< 0,0001	1,31	1,24-1,39	< 0,0001
Tipo de área al nacer					0,0001			0,0001			0,0001
Rural (referencia)	31.971	12,7	1,00	–		1,00	–		1,00	–	
Urbana	212.993	84,6	1,10	1,05-1,16	< 0,0001	1,10	1,05-1,16	< 0,0001	1,10	1,05-1,16	< 0,0001
Desconocida	6.853	2,7	1,16	1,03-1,29	0,01	1,16	1,03-1,29	0,01	1,16	1,03-1,29	0,01
NES al nacer (quintiles)					< 0,0001			< 0,0001			< 0,0001
Primero (referencia)	53.612	21,3	1,00	–		1,00	–		1,00	–	
Segundo	51.919	20,6	1,01	0,97-1,06	0,57	1,01	0,97-1,06	0,57	1,01	0,97-1,06	0,57
Tercero	48.323	19,2	0,95	0,91-0,99	0,02	0,95	0,91-0,99	0,02	0,95	0,91-0,99	0,02
Cuarto	46.971	18,7	0,90	0,86-0,95	< 0,0001	0,90	0,86-0,95	< 0,0001	0,90	0,86-0,95	< 0,0001
Quinto	40.450	16,1	0,86	0,82-0,90	< 0,0001	0,86	0,82-0,90	< 0,0001	0,86	0,82-0,90	< 0,0001
Desconocido	10.542	4,2	0,97	0,88-1,07	0,56	0,97	0,88-1,07	0,56	0,97	0,88-1,07	0,56
Peso al nacer (kg)					< 0,0001			< 0,0001			< 0,0001
< 1,5 (referencia)	1.222	0,5	1,00	–		1,00	–		1,00	–	
1,5-2,5	10.100	4,0	0,78	0,66-0,92	0,003	0,78	0,66-0,92	0,003	0,78	0,66-0,92	0,003
2,5-3,5	122.894	48,8	0,77	0,66-0,90	0,002	0,77	0,66-0,90	0,002	0,77	0,66-0,90	0,002
3,5-4,5	111.611	44,3	0,70	0,60-0,83	< 0,0001	0,70	0,60-0,83	< 0,0001	0,70	0,60-0,83	< 0,0001
> 4,5	5.657	2,3	0,69	0,57-0,83	0,0001	0,69	0,57-0,83	0,0001	0,69	0,57-0,83	0,0001
Desconocido	333	0,1	0,92	0,52-1,64	0,78	0,92	0,52-1,64	0,78	0,92	0,52-1,64	0,78
Edad gestacional (semanas)					0,01			0,01			0,01
< 37 (referencia)	15.147	6,0	1,00	–		1,00	–		1,00	–	
37	14.292	5,7	1,00	0,92-1,08	0,95	1,00	0,92-1,08	0,95	1,00	0,92-1,08	0,95
38	37.804	15,0	0,95	0,88-1,03	0,20	0,95	0,88-1,03	0,20	0,95	0,88-1,03	0,20
39	56.174	22,4	0,95	0,88-1,02	0,14	0,95	0,88-1,02	0,14	0,95	0,88-1,02	0,14
40	83.490	33,2	0,91	0,84-0,98	0,01	0,91	0,84-0,98	0,01	0,91	0,84-0,98	0,01
> 40	44.479	17,7	0,90	0,83-0,97	0,01	0,90	0,83-0,97	0,01	0,90	0,83-0,97	0,01

(Continúa)

(Continuación)

Variable	n (N = 251.817)	%	Riesgo no ajustado según el año del diagnóstico								
			2-3 años			3-5 años			5-9 años		
			HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Desconocida	431	0,2	0,78	0,48-1,27	0,31	0,78	0,48-1,27	0,31	0,78	0,48-1,27	0,31
Modo de parto					< 0,0001			< 0,0001			< 0,0001
Vértice espontáneo (referencia)	163.308	64,9	1,00	–		1,00	–		1,00	–	
Cesárea											
Primera	38.859	15,4	1,15	1,10-1,19	< 0,0001	1,15	1,10-1,19	< 0,0001	1,15	1,10-1,19	< 0,0001
Segunda	16.941	6,7	0,99	0,93-1,05	0,82	0,99	0,93-1,05	0,82	0,99	0,93-1,05	0,82
Tercera	4.368	1,7	0,90	0,80-1,01	0,08	0,90	0,80-1,01	0,08	0,90	0,80-1,01	0,08
Nalgas	1.274	0,5	0,83	0,68-1,02	0,07	0,83	0,68-1,02	0,07	0,83	0,68-1,02	0,07
Fórceps	14.604	5,8	1,14	1,08-1,21	< 0,0001	1,14	1,08-1,21	< 0,0001	1,14	1,08-1,21	< 0,0001
Ventosa obstétrica	11.681	4,6	1,12	1,04-1,20	0,003	1,12	1,04-1,20	0,003	1,12	1,04-1,20	0,003
Desconocido	782	0,3	1,00	0,78-1,28	0,98	1,00	0,78-1,28	0,98	1,00	0,78-1,28	0,98
N.º de visitas al médico en el primer año (quintiles)					< 0,0001			< 0,0001			< 0,0001
0-6 (referencia)	46.199	18,4	1,00	–		1,00	–		1,00	–	
7-9	49.587	19,7	1,36	1,22-1,52	< 0,0001	1,28	1,16-1,40	< 0,0001	1,19	1,07-1,33	0,002
10-12	51.323	20,4	1,59	1,43-1,76	< 0,0001	1,48	1,35-1,61	< 0,0001	1,41	1,27-1,57	< 0,0001
13-16	50.349	20,0	2,14	1,94-2,37	< 0,0001	1,93	1,77-2,10	< 0,0001	1,60	1,44-1,78	< 0,0001
> 16	54.359	21,6	2,88	2,61-3,17	< 0,0001	2,72	2,50-2,96	< 0,0001	2,10	1,89-2,32	< 0,0001
Visita al alergólogo, neumólogo o inmunólogo	350	0,1	1,95	1,26-3,02	0,003	1,95	1,26-3,02	0,003	1,95	1,26-3,02	0,003
Intervención quirúrgica	3.076	1,2	0,95	0,85-1,07	0,41	0,95	0,85-1,07	0,41	0,95	0,85-1,07	0,41
Anomalías congénitas	22.564	9,0	0,95	0,90-1,00	0,05	0,95	0,90-1,00	0,05	0,95	0,90-1,00	0,05
N.º de diagnósticos de otitis media					< 0,0001			< 0,0001			< 0,0001
0 (referencia)	194.897	77,4	1,00	–		1,00	–		1,00	–	
1-2	45.442	18,1	0,91	0,88-0,95	< 0,0001	0,91	0,88-0,95	< 0,0001	0,91	0,88-0,95	< 0,0001
3-4	8.139	3,2	0,87	0,81-0,94	0,0002	0,87	0,81-0,94	0,0002	0,87	0,81-0,94	0,0002
> 4	3.339	1,3	0,75	0,67-0,84	< 0,0001	0,75	0,67-0,84	< 0,0001	0,75	0,67-0,84	< 0,0001
N.º de diagnósticos de bronquitis					< 0,0001			< 0,0001			0,0006
0 (referencia)	214.666	85,3	1,00	–		1,00	–		1,00	–	

(Continúa)

(Continuación)

Variable	n (N = 251.817)	%	Riesgo no ajustado según el año del diagnóstico								
			2-3 años			3-5 años			5-9 años		
			HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
1-2	31.807	12,6	1,29	1,21-1,38	<0,0001	1,17	1,11-1,24	<0,0001	1,07	0,98-1,16	0,11
3-4	4.155	1,7	1,67	1,46-1,90	<0,0001	1,24	1,11-1,38	0,0001	1,24	1,11-1,38	0,0001
> 4	1.189	0,5	1,91	1,54-2,37	<0,0001	1,26	1,00-1,59	0,05	0,91	0,63-1,31	0,61
N.º de diagnósticos de IVRA					<0,0001			<0,0001			<0,0001
0 (referencia)	138.435	55,0	1,00	—		1,00	—		1,00	—	
1-2	85.788	34,1	1,09	1,06-1,13	<0,0001	1,09	1,06-1,13	<0,0001	1,09	1,06-1,13	<0,0001
3-4	19.850	7,9	1,20	1,15-1,26	<0,0001	1,20	1,15-1,26	<0,0001	1,20	1,15-1,26	<0,0001
> 4	7.744	3,1	1,22	1,14-1,30	<0,0001	1,22	1,14-1,30	<0,0001	1,22	1,14-1,30	<0,0001
N.º de diagnósticos de IVRB					0,01			0,64			0,64
0 (referencia)	259.518	97,3	1,00	—		1,00	—		1,00	—	
1-2	5.774	2,29	1,17	1,02-1,33	0,02	0,99	0,89-1,10	0,81	0,99	0,89-1,10	0,81
> 2	768	0,30	1,34	0,99-1,81	0,06	0,88	0,67-1,16	0,36	0,88	0,67-1,16	0,36

HR: cociente de riesgo; IC: intervalo de confianza; IVRA: infección de las vías respiratorias; IVRB: infección de las vías respiratorias bajas; NES: nivel socioeconómico. Faltan datos de los años 1997-2001. Todas las variables fueron evaluadas sólo durante el primer año de vida.

TABLA 4. Riesgos ajustados asociados con la exposición a antibióticos y el desarrollo de asma

Variable de exposición a antibiótico	n (N = 251.817)	%	HR	IC 95%	p
Exposición a antibiótico	108.958	43,3	1,12	1,08-1,16	<0,0001
N.º de prescripciones de antibióticos					<0,0001
0 (referencia)	142.859	56,7	1,00	—	
1-2	83.541	33,2	1,11	1,07-1,15	<0,0001
3-4	18.495	7,3	1,15	1,09-1,22	<0,0001
> 4	7.016	2,8	1,30	1,20-1,41	<0,0001
Exposición por tipo de antibiótico					
Amoxicilina	84.922	33,7	1,05	1,02-1,09	0,005
Penicilina	6.488	2,6	1,10	1,02-1,19	0,01
Cefalosporina	20.731	8,2	1,08	1,03-1,13	0,001
Sulfamida	20.041	8,0	1,03	0,98-1,08	0,31
Macrólido	23.298	9,3	1,11	1,06-1,17	<0,0001
Otro antibiótico en el primer año	350	0,1	0,93	0,69-1,26	0,64

HR: cociente de riesgo; IC: intervalo de confianza.

Los riesgos estuvieron ajustados respecto a las variables de confusión ofrecidas en la tabla 3.

más potente asociación con el asma (HR ajustado: 1,11 [IC 95%: 1,06-1,17]).

La tabla 5 muestra los resultados de los análisis de sensibilidad. Hubo una asociación sostenida entre el empleo de antibióticos y el desarrollo de asma, y la potencia de la asociación en estos grupos fue ligeramente mayor que en el análisis principal.

ANÁLISIS

Evaluamos la asociación entre exposición a antibióticos en el primer año de vida y el posterior desarrollo

de asma en la mayor cohorte de estudio hasta la actualidad. Los resultados de nuestro análisis muestran una pequeña, pero significativa, asociación entre el empleo de antibióticos y el posterior desarrollo de asma. Además, encontramos una relación de respuesta a la dosis entre el número de tratamientos antibióticos durante el primer año de vida y el riesgo de asma, aunque no observamos que el aumento del riesgo estuviera asociado con algún tipo o clase concreta de antibióticos. Aunque ajustamos meticulosamente respecto a los posibles factores de confusión, es posible la existencia de confusión residual de nuestros resultados. Por ello, realiza-

TABLA 5. Análisis de sensibilidad que examinó la exposición a antibióticos en el primer año no dispensados por IVRA, IVRB, bronquitis u otitis media (análisis 1 de sensibilidad) y excluyendo a los niños diagnosticados de IVRA, IVRB, bronquitis u otitis media en el primer año de vida (análisis 2 de sensibilidad)

Variable	N.º de expuestos a antibióticos	Cohorte total	Porcentaje expuesto a antibióticos	2-9 años		
				HR*	IC 95%	p
Análisis principal						
Cualquier antibiótico en el primer año	108.958	251.817	43,3	1,12	1,08-1,16	< 0,0001
Análisis 1 de sensibilidad						
Cualquier antibiótico (no por IR u otitis media) en el primer año	56.998	251.817	22,6	1,13	1,09-1,16	< 0,0001
Análisis 2 de sensibilidad						
Excluyendo a los niños diagnosticados de IR u otitis media durante el primer año	16.387	102.789	15,9	1,17	1,10-1,25	< 0,0001

HR: cociente de riesgo; IC: intervalo de confianza; IR: IVRA/IVRB/bronquitis.

*Ajustado respecto a todas las variables de confusión de la tabla 3.

mos análisis de sensibilidad, en los que excluimos los antibióticos prescritos por una IVRA, IVRB, bronquitis u otitis media y, en otro análisis, excluimos a los niños diagnosticados de estas alteraciones. En estos análisis observamos que la asociación se mantuvo y fue, en realidad, mayor que en el análisis principal. Así pues, concluimos que la exposición a antibióticos durante el primer año de vida se asocia con un aumento de riesgo de asma.

Contamos con numerosos estudios sobre este tema, con resultados divergentes¹⁷⁻¹⁹. Los hallazgos de nuestro estudio estuvieron mucho más de acuerdo con la asociación observada en nuestro metaanálisis, que demostró un pequeño efecto en los estudios prospectivos (razón de posibilidades [OR]: 1,12 [IC 95%: 0,88-1,42]) y un efecto mayor en los estudios retrospectivos⁸ (OR: 2,82 [IC 95%: 2,07-3,85]). En general, los estudios retrospectivos no han podido ajustarse a la causa inversa, mientras que los estudios prospectivos, incluyendo el nuestro, mostraron ajuste respecto a numerosos factores y mostraron una asociación pequeña o nula entre el empleo de antibióticos en la fase temprana de la vida y el desarrollo de asma.

Los 3 estudios prospectivos de cohorte de mayor tamaño (incluyendo el nuestro) que realizaron los ajustes oportunos respecto a los factores de confusión han encontrado pequeñas asociaciones entre la exposición a antibióticos en el primer año de vida y el posterior desarrollo de asma^{12,17}. El estudio de McKeever et al¹² es el más comparable al nuestro en su diseño y análisis. Este estudio examinó a 21.129 niños entre el nacimiento y los 11 años de edad incluidos en la United Kingdom's West Midlands General Practice Research Database, asignados a su médico de atención primaria en los 3 meses siguientes al nacimiento y cuya historia clínica mostró al menos una consulta. En su modelo de regresión de Cox, los investigadores observaron que la asociación entre > 4 tratamientos con antibióticos en el primer año de vida y el asma tuvo un HR ajustado de 1,99 (IC 95%: 1,72-2,31). De forma similar, Kozyskyj et al¹⁷, que realizaron un estudio similar sobre una cohorte canadiense de Manitoba, de menor tamaño, observaron que su HR ajustado a > 4 tratamientos antibióticos durante el primer año de vida fue de OR: 1,46 (IC 95%: 1,14-1,88). Estos resultados son muy similares a los nuestros, ya que encontramos un HR ajustado

de 1,30 (IC 95%: 1,20-1,41) en quienes recibieron > 4 tratamientos con antibióticos. Ambos estudios utilizaron los mismos criterios para el diagnóstico de asma, aunque la edad al desarrollo del asma difirió entre ellos. Aplicamos nuestra definición de asma tras los 2 años de edad, mientras que, en el estudio de Kozyskyj et al¹⁷, los criterios diagnósticos sólo se aplicaron a los 7 años de edad. Otra importante similitud entre los 2 estudios estuvo en los resultados de nuestros análisis de sensibilidad y el análisis de Kozyskyj et al, restringido al empleo de antibióticos para infecciones ajenas a las vías respiratorias, ya que ambos mostraron asociaciones más potentes en estos subgrupos que en el análisis principal.

Nuestro estudio cuenta con varias ventajas y limitaciones que debemos resaltar. Es el estudio poblacional de mayor tamaño que examina este tema, con casi un cuarto de millón de niños seguidos durante hasta 7 años. Pudimos ajustar respecto a muchos posibles factores de confusión que no se habían examinado anteriormente, como el modo de parto, la intervención quirúrgica durante el primer año y la presencia de complicaciones al nacer. Dado el gran número de niños y la exhaustividad de los datos sanitarios cruzados en la Columbia Británica, contamos con la potencia adecuada para examinar si la asociación se produjo incluso al excluir los antibióticos prescritos (primer análisis) o a los administrados con un diagnóstico de episodio de IVRA e IVRB o de otitis media (segundo análisis). Además, nuestras cohortes de nacidos tuvieron el tamaño suficiente para examinar adecuadamente el impacto de numerosos tratamientos con antibióticos y del tipo de antibiótico sobre el riesgo de desarrollar asma.

Como cualquier estudio realizado sobre registros administrativos, los datos no se tomaron con objetivos de investigación. Por ello, existen frecuentes problemas con los datos e inconsistencias con la codificación. Sin embargo, pulimos meticulosamente los datos antes del análisis y eliminamos todos los registros con posibilidad de ofrecer resultados imposibles (como una fecha de muerte anterior a la del nacimiento). Estos registros constituyeron < 0,1% de los datos. No hay razones para creer que hubiera errores de clasificación distintos en los individuos de los 2 grupos (los que recibieron antibióticos antes del año de edad y los que no los recibieron); por lo tanto, cualquier sesgo debido a ello proba-

blemente fue limitado. Además, aunque ajustamos respecto a muchas variables consideradas como asociadas con el desarrollo de asma, no pudimos hacerlo respecto a todas las variables demostradamente asociadas con el asma infantil, como el asma materna. Aunque el antecedente familiar de asma anuncia un mayor riesgo de asma²¹, identifica a una minoría de niños en riesgo de asma. Además, Kozyrskyj et al¹⁷ observaron que la asociación entre el empleo de antibióticos y el asma sólo apareció en niños sin antecedente materno de asma. Otros posibles factores de confusión respecto a los que no pudimos realizar el ajuste fueron el tabaquismo de los progenitores y la presencia de ácaros. Aunque creemos que nuestra variable de NES pudo controlar un tanto respecto a estos factores, no pudimos descartar la confusión residual.

Finalmente, en consideración a estos hallazgos, podría ser útil valorarlos a la luz de los criterios de causalidad de Hill²². El primer criterio, la potencia de la asociación, puede actuar como clave de la causalidad (suponiendo que no persistan factores de confusión); sin embargo, el hallazgo de una asociación débil o potente no es necesario ni suficiente para negar o afirmar la causalidad. Según nuestros resultados, la asociación observada entre la exposición a antibióticos en el primer año de vida y el asma posterior fue un tanto débil, aunque estadísticamente significativa. El segundo criterio, la concordancia de los resultados de distintos estudios, está cumplido porque nuestros resultados tienden a concordar con los de otros grandes estudios bien diseñados^{12,17}. Respecto a la especificidad, que “proviene de antiguas creencias relacionadas con un modelo de enfermedad de un resultado para cada enfermedad”, este criterio no se aplica para nuestro estudio actual y probablemente tiene poca validez para la mayoría de los estudios en epidemiología²³. No obstante, hay pruebas importantes del siguiente criterio (temporalidad), ya que aseguramos que la exposición a antibióticos precedió al inicio de los síntomas de asma al excluir los diagnósticos del segundo año de vida. Evidentemente, encontramos una relación entre dosis y efecto, aumentando el riesgo de asma con el número de tratamientos antibióticos durante el primer año de vida, efecto que también demostraron estudios anteriores^{9,11,12,14,16}. El siguiente criterio, la verosimilitud biológica, depende de la aceptación de la hipótesis de la higiene como mecanismo para el desarrollo del asma⁷. Por congruencia, parece haber cada vez más pruebas en apoyo de la hipótesis de la higiene, que provienen de una serie de estudios que examinaron la exposición a valores de endotoxina y el posterior desarrollo de alteraciones atópicas y de asma⁷. Respecto a pruebas análogas, este criterio parece satisfecho, ya que existe concordancia con otros estudios que examinaron la asociación entre otras alteraciones atópicas y la exposición a antibióticos a una edad temprana^{9,10,12-17}. Respecto a las pruebas experimentales, la prueba más convincente de la causalidad, no se han satisfecho por completo. Dado el gran tamaño de la muestra necesaria y la necesidad de abstenerse del empleo de antibiótico en los niños que los necesitarían en un grupo de control, no sería factible ni ético realizar un ensayo aleatorizado, controlado, para examinar esta cuestión. En este sentido, debemos seguir tomando nuestras pruebas

de estudios farmacoepidemiológicos bien diseñados y de estudios prospectivos de observación de cohorte.

CONCLUSIONES

Hemos demostrado que, en una gran cohorte poblacional, tras realizar meticulosamente los análisis ajustados respecto a numerosos factores de posible confusión y con numerosos análisis de sensibilidad, persiste la asociación entre la exposición a antibióticos y el posterior desarrollo de asma.

AGRADECIMIENTOS

La BC Lung Association (Columbia Británica, Canadá) ofreció la financiación de este estudio.

Agradecemos a los analistas de datos del Centre for Health Services and Policy Research, Data Access Services del BC Ministry of Health y al BC College of Pharmacists la facilitación de estos datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Health 4 Kids. Health Canada [consultado 10/1/2008]. Disponible en: www.hc-sc.gc.ca/english/for_you/health4kids/body/asthma.htm
2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey Raw Data. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Measuring childhood asthma prevalence before and after the 1997 redesign of the National Health Interview Survey – United States. *MMWR*. 2000;49(40):908-11. Disponible en: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4940a2.htm
5. Sharland M; SACAR Paediatric Subgroup. The use of antibacterials in children: a report of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR) Paediatric Subgroup. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(Suppl 1):i15-i26.
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene and house size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
7. Holt PG, Macaubas C, Prescott SL, et al. Microbial stimulation as an aetiological factor in atopic disease. *Allergy*. 1999;54(Suppl 49):12-6.
8. Marra F, Lynd L, Coombes M, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006;129(3):610-8.
9. Celedón JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, et al. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(7):1011-6.
10. Cohet C, Cheng S, MacDonald C, et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(10):852-7.
11. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):72-5.
12. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):43-50.
13. Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001;322(7283):390-5.
14. Wjst M, Hoelscher B, Frye C, et al. Early antibiotic treatment and later asthma. *Eur J Med Res*. 2001;6(6):263-71.

15. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, et al. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1547-53.
16. Wickens K, Pearce N, Crane J, et al. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(6):766-71.
17. Kozylskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*. 2007; 131(6):1753-9.
18. Kozylskyj AL, HayGlass KT, Sandford AJ, Paré PD, Chan-Yeung M, Becker AB. A novel study design to investigate the early life origins of asthma in children. *Allergy*. En prensa 2009.
19. Moreau T, O'Quigley J, Mesbah M. A global goodness-of-fit statistic for the proportional hazards model. *Appl Stat*. 1985;34(3):212-8.
20. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 1982;69(1):239-41.
21. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003;24(2):160-9.
22. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
23. Van Reekum R, Streiner DL, Conn DK. Applying Bradford Hill's criteria for causation to neuropsychiatry: challenges and opportunities. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001; 13(3):318-25