

# Estudio clínico-epidemiológico de las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias en menores de 2 años y factores de riesgo asociados

F. Alba Moreno, J. Alsina Donadeu

**Resumen. Objetivos:** Conocer las características clínico-epidemiológicas de las enfermedades del tracto respiratorio inferior que cursan con sibilancias (ETRIS) en los menores de 2 años, así como los posibles factores de riesgo implicados.

**Material y métodos:** Se han revisado las historias (HC) de los nacidos del 1-1-88 al 31-12-95 controlados, como mínimo, hasta los 2 años en una consulta de pediatría primaria. Se han realizado 2 tipos de estudio: 1- Descriptivo y retrospectivo: se han seleccionado los niños diagnosticados de ETRIS, valorándose cada uno de los episodios y estudiándose por separado aquéllos que cumplían los criterios de bronquiolitis de McConnochie. 2.- Casos y controles: considerándose casos los niños con ETRIS y controles el resto.

**Resultados:** De las 476 HC revisadas se incluyeron 259. Habían sido diagnosticados de ETRIS 101 niños, que presentaron un total de 261 episodios con una mediana de 2 ( $P_{25-75}=1-4$ ). Se diagnosticaron 96 bronquiolitis, edad media  $7,5 \pm 4,7$  meses; precisando hospitalización 10 (edad media ingreso  $2,7 \pm 1,4$  meses).

Los niños con ETRIS presentaron con mayor frecuencia: prematuridad (Odds ratio, OR, = 6,3), antecedentes familiares de asma (OR=4,1) y de enfermedades alérgicas (OR=2,3), dermatitis atópica (OR=3,4), hermanos mayores (OR= 2,6), nacimiento en el 2º semestre del año (OR=2), y exposición al tabaquismo materno (OR= 2) o de ambos padres a la vez (OR=2,4). No se han encontrado diferencias significativas respecto al sexo, seguimiento de lactancia materna y asistencia a guardería.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos constatan que los niños menores de 2 años presentan una elevada incidencia de ETRIS, hallándose implicados diversos factores de riesgo.

*An Esp Pediatr 1999;50:379-383.*

**Palabras clave:** Enfermedades del tracto respiratorio inferior; Bronquiolitis; Bronquitis sibilante; Factores de riesgo.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF LOWER RESPIRATORY TRACT ILLNESSES WITH WHEEZING IN CHILDREN UNDER 2 YEARS OF AGE AND ITS RISK FACTORS

**Abstract. Objective:** The objective of this study was to improve our knowledge of the main clinical and epidemiological characteristics of the lower respiratory tract illnesses with wheezing (LRTIW) in children under 2 years of age and its associated risk factors.

**Patients and methods:** The clinical records of children born between January 1, 1988 and December 31, 1995 and controlled in a primary care center were reviewed. Two types of studies were carried-out: 1) A descriptive and retrospective study was performed where

children diagnosed with LRTIW were selected and studied. Those patient meeting the criteria for McConnochie's bronchiolitis were also identified. 2) A case-control study was carried out where children affected with LRTIW were the cases and the rest controls.

**Results:** From 476 clinical records, 259 were included in the study. LRTIW was diagnosed in 101 children, with 261 episodes of illness and a median of 2 ( $P_{25-75}= 1-4$ ). Of this group, 96 had bronchiolitis and a mean age of  $7.5 \pm 4.7$  months with ten 10 being hospitalized (mean age  $2.7 \pm 1.4$  months). The odds ratio for risk factors were as follows: premature birth (6.3), family history of asthma (4.1) or atopia (2.3), atopic dermatitis (3.4), older siblings (2.6), born in the second semester of the year (2), maternal smoking (2) and both parents smoking (2.4). No statistically significant differences were found for sex, breast-feeding or day-care attendance.

**Conclusions:** Lower respiratory tract illnesses are frequent in children who are 0 to 2 years of age and have a positive relationship with some risk factors.

**Key words:** Lower respiratory tract illnesses. Wheezy bronchitis. Bronchiolitis. Risk factors.

## Introducción

Las enfermedades del tracto respiratorio inferior que cursan con sibilancias (ETRIS) constituyen una de las principales causas de morbilidad en los primeros años de la vida. L. Wright y cols. señalan que tras un seguimiento de 1.000 niños sanos en el momento de nacer, un 20% padecieron al menos 1 episodio antes del año de edad, cifra que ascendía al 33,6% antes de los 3 años<sup>(1,2)</sup>. Esta alta incidencia origina un elevado número de visitas, tanto en los servicios de pediatría primaria, como de urgencias hospitalarias, a la vez que son la causa de un porcentaje importante de los ingresos en las Unidades de Lactantes<sup>(3)</sup>.

La bronquiolitis es la principal infección de las vías respiratorias que cursa con un síndrome bronquial obstructivo en el lactante<sup>(4,5)</sup>. El agente causal principal es el virus respiratorio sincitial A o B (VRS), que llega a aislarse en más del 90% de los casos en épocas de epidemia<sup>(6)</sup>; le siguen a distancia el v. parainfluenza, adenovirus y rinovirus. Un elevado número de niños que padecen bronquiolitis por VRS presentan episodios recurrentes de ETRIS, sobre todo los 2 a 4 años siguientes, en la mayor parte de los casos desencadenadas por infecciones víricas. Aunque los episodios de broncoespasmo tienden a remitir con la edad una minoría de niños evolucionan hasta un asma infantil e incluso a sensibilización de alérgenos, en especial los niños con factores hereditarios de asma y atopia<sup>(2,7,8)</sup>. Incluso en niños que se mantienen asintomáticos se ha demostrado que hasta 10 años después de haber padecido una bron-

Centro de Atención Primaria Sanfeliu. ABS Centre.

Correspondencia: Francisca Alba Moreno.

C/ Mossen Santiago Oliveras, 1-3 esc. C 1º-1ª.

L'Hospitalet de Llobregat. 08901 Barcelona

Recibido: Septiembre 1998

Aceptado: Diciembre 1998

quiolitis puede hallarse aumentada la reactividad bronquial, así como algún trastorno de la función pulmonar<sup>(9)</sup>.

Dado pues el papel principal que desempeñan las infecciones víricas en las ETRIS<sup>(10)</sup>, los factores que aumentan el riesgo de contagio en los primeros años, como la presencia de hermanos mayores, la asistencia a guardería, la exposición al tabaquismo pasivo o la lactancia artificial, favorecen el desarrollo de ETRIS<sup>(1,8,10-18)</sup>. Existe otra serie de factores de riesgo endógenos, como son factores genéticos, la pertenencia al sexo masculino, la edad, así como la presencia de antecedentes de prematuridad, de haber sufrido patología respiratoria en el período neonatal o bien de padecer una función pulmonar inicial alterada<sup>(8,12)</sup>. Estos tres últimos factores descritos no sólo aumentan el riesgo de sufrir la enfermedad, sino también la gravedad de la misma, al igual que sucede con los niños que padecen cardiopatías congénitas<sup>(5,19)</sup>.

El objetivo de esta revisión ha sido conocer determinadas características epidemiológicas y clínicas de las enfermedades de las vías respiratorias bajas que cursan con sibilancias en los niños menores de 2 años atendidos en nuestra consulta de pediatría primaria, a la vez que investigar la presencia de determinados factores de riesgo que han sido implicados en el desarrollo y evolución de las mismas.

## Material y métodos

Revisión de las historias clínicas asignadas a la consulta de pediatría del barrio de Sanfeliu, que pertenece al Área Básica de Salud Centre de l'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Los criterios de inclusión han sido 2: 1º fecha de nacimiento comprendida del 1/1/88 al 31/12/95, y 2º el que hubieran sido visitados al menos en 1 ocasión antes de los 3 meses de vida y controlados posteriormente como mínimo hasta los 2 años. Han sido pues excluidos aquellos niños que se habían sido visitados en otros servicios de pediatría primaria y que sólo habían acudido a nuestro centro de forma esporádica.

### El estudio realizado se ha dividido en 2 partes:

La primera parte ha consistido en un estudio descriptivo y retrospectivo:

Se consideró el diagnóstico de ETRIS en aquellos niños que habían presentado al menos 1 episodio agudo, recurrente o no, de tos y sibilancias, independientemente de la presencia o no de fiebre, distrés, taquipnea, y de que en la auscultación respiratoria se detectara disminución del murmullo vesicular o bien otros ruidos respiratorios además de las sibilancias, como roncos o crepitantes.

Se ha realizado una valoración de cada uno de los episodios con los datos registrados en la historia clínica y, en los que ha sido necesario, con el informe de asistencia en el servicio de urgencias o de alta hospitalaria. Los parámetros estudiados han sido: sexo, antecedentes de prematuridad (edad gestacional < 37 semanas), edad de inicio de los síntomas, número de episodios, características clínicas y gravedad (*score* de Downes modificado<sup>(20)</sup>), mes y año en que se han producido. Se ha realizado una revisión por separado de los episodios de ETRIS que cum-

plían los criterios de bronquiolitis de McConnochie<sup>(20)</sup> (1-edad inferior a 24 meses; 2- primer episodio; 3-disnea espiratoria de comienzo agudo; pródromos catarrales; 5- con o sin signos de distrés, neumonía o atopia).

Han sido revisados así mismo aquellos lactantes, que siguiendo los criterios de Skoner<sup>(21)</sup>, habían sido diagnosticados de asmáticos por haber presentado tres o más episodios de broncoespasmo reversible.

La segunda parte ha consistido en un estudio de casos y controles:

Han sido considerados como casos los lactantes que habían padecido al menos 1 episodio de ETRIS y controles los que no han padecido ningún episodio. A partir de los datos registrados en la HCAP se ha comparado la presencia de ciertos factores de riesgo: pertenencia al sexo masculino, antecedentes personales de prematuridad, dermatitis atópica, nacimiento en el segundo semestre del año, grado de seguimiento de la lactancia materna, exclusiva o mixta, (contabilizando como tal el seguimiento a partir de la primera semana de vida) y duración de la misma, asistencia a guardería y edad de inicio, antecedentes en familiares de asma y de enfermedades alérgicas (incluidos los casos asma y rinitis en los casos que se había confirmado la existencia de un alérgeno responsable), hábito tabáquico en los padres y existencia de hermanos previos. Los antecedentes familiares se han diferenciados en de primer grado (padres y hermanos), y de segundo grado (abuelos, tíos y primos).

Para el análisis estadístico se ha utilizado la prueba del Chi-cuadrado para las variables cualitativas y la t de Student-Fisher en la comparación de medias para grupos independientes. La media de asociación utilizada ha sido la Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95%.

Se han recogido los datos en un programa dbase III. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS-PC.

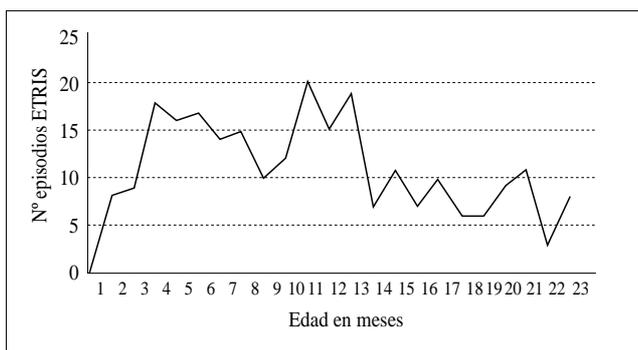
## Resultados

Han sido revisadas 476 historias clínicas. De éstas 259 cumplían los criterios de inclusión, que separadas por sexos correspondían a 141 mujeres y 118 varones.

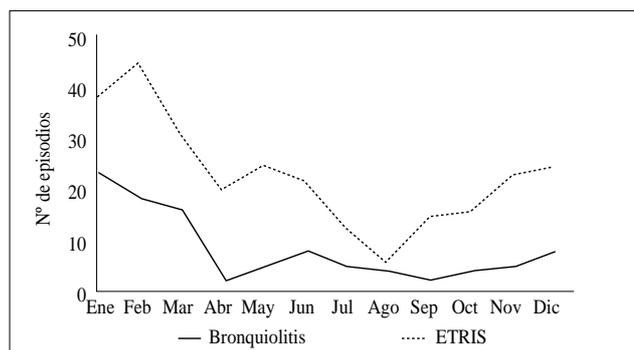
### 1- Estudio clínico-epidemiológico

El 32,8% de los niños habían presentado al menos 1 episodio de ETRIS antes de los 12 meses de edad, frecuencia que asciende al 39,2% (n=101) en los primeros 24 meses de vida. El porcentaje en los varones ha sido del 42,4% (n=50) y en las mujeres del 36,2% (n=51), no siendo la diferencia significativa. La relación varón/ mujer ha sido de 1,17/1.

El total de episodios de ETRIS que presentaron los 101 niños fue 261, mediana 2 (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>= 1- 4), rango = 1-13. El 38,6% de estos niños presentaron un solo episodio y el 27,9% más de 3. El 60,6% de los episodios han tenido lugar en los primeros 12 meses de vida, figura 1. Separados por sexos hemos observado que los varones han presentado una media de 3,14 DS ± 2,19 episodios y las mujeres 2,52 DS ± 2,30 episodios, no siendo las diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 1.** Nº de episodios de enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias en relación con la edad del niño.



**Figura 2.** Incidencia mensual de enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias y bronquiolitis (años 1990-1995 inclusive).

El 80,7% de los episodios fueron leves, 16,5% moderados, 1,4% graves, y en un 1,4% desconocemos la gravedad. 13 niños (12,9%) precisaron ingreso hospitalario, 10 de ellos por bronquiolitis, como se describe posteriormente. La edad media al ingreso fue de 4,7 meses  $DS \pm 4,8$  y la mediana 3 meses ( $P_{25}-P_{75}=2-6$ ), rango de 1-16 meses.

El antecedente de prematuridad estaba presente en 11 de los 101 lactantes que habían padecido algún episodio de ETRIS, y en 9 de los 13 que habían precisado ingreso, 3 de los cuales habían presentado patología respiratoria en el período neonatal. Del resto de niños que habían sido hospitalizados 1 niño padecía reflujo gastroesofágico y otro niño estaba afecto de estenosis del bronquio principal izquierdo.

El 88,5% de los episodios se acompañaban de síntomas de infección de vías respiratorias superiores y el 12,6% de otitis media aguda. En 16 ocasiones se apreció la presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax.

El 40,8% de los episodios han tenido lugar en los tres primeros meses del año, figura 2.

En el 95% ( $n=96$ ) de los casos el primer episodio de ETRIS cumplía los criterios de bronquiolitis de McConnochie, 2 casos no los cumplían y en otros 3 se desconoce. La edad media fue de 7,5m  $DS \pm 4,7$  y la mediana de 6 m ( $P_{25}-P_{75}=4-9,2$ ).

El 74,2% fueron leves, el 19,8% moderadas y el 4,6% graves y en 1,9% desconocemos la gravedad. De los 10 niños que precisaron hospitalización (10,4%), 8 habían sido prematuros. La edad media al ingreso fue de 2,7 meses  $DS \pm 1,4$  y rango = 1-6 m. En 6 de estos casos la serología a virus respiratorio sincitial fue positiva.

8 casos de bronquiolitis presentaron un infiltrado pulmonar y 12 otitis media acompañante.

La frecuencia anual de bronquiolitis en la población estudiada ( $n=259$ ) fue de 12,5  $DS \pm 2,7$  casos, rango=11-18. El 65,6% de los casos se ha dado en los meses de diciembre a marzo (inclusive), figura 2.

31 niños habían sido diagnosticados de asma del lactante (12%), 19 varones y 12 mujeres, con una relación varón/mujer: 1,6/1. La media de episodios que habían presentado fue de 5,8  $DS \pm 1,8$ , y el rango = 4-13.

## 2- Estudio factores de riesgo

Los 101 niños que habían presentado al menos 1 episodios de ETRIS han sido considerados casos y controles los 158 restantes.

Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto al antecedente de prematuridad, nacimiento en el segundo semestre del año, existencia de hermanos previos, antecedentes de asma en familiares de primer (F 1<sup>er</sup> g) o segundo grado (F 2<sup>o</sup> g) y de enfermedades alérgicas (excepto en enf. alérgicas en F 1<sup>er</sup> g), así como con el tabaquismo materno o de ambos progenitores, no en cambio cuando el fumador era sólo el padre. Estos resultados se recogen en la tabla I.

No se han hallado diferencias significativas entre ambos grupos en:

- La pertenencia al sexo masculino ( $p=0,37$ ).
- Los lactantes que iniciaron lactancia materna (exclusiva o mixta), así como de los que la siguieron hasta los 3, 5 o más meses, tabla II.
- Los niños que habían iniciado la asistencia a guardería. Al cumplir el año acudían a guardería sólo 2 casos y 2 controles cifras que a los 2 años ascendían a 18 (17,8%) y 31(19,6%) respectivamente.

## Discusión

En primer lugar, consideramos destacable la elevada frecuencia de ETRIS en los menores de 24 meses. Las cifras obtenidas al analizar nuestra serie son algo superiores a las señaladas por Wright y cols.<sup>(1)</sup>, aunque las diferencias observadas creemos que podrían estar relacionadas más con las diferencias en el diseño de los trabajos que con una incidencia superior de la enfermedad en nuestro medio. Así, por ejemplo, estos autores realizaron el seguimiento de recién nacidos sanos, excluyendo pues prematuros y niños con patología respiratoria neonatal, en los que, como hemos podido constatar, la frecuencia de ETRIS es muy elevada. Este grupo de recién nacidos también ha sido excluido en la reciente revisión realizada por Galve y cols.<sup>(12)</sup> Las cifras por ellos señaladas son incluso superiores a las nuestras (37% en niños menores de 1 año); sin embargo, hay que tener en cuenta que ellos no diferencian dentro de las afecciones de vías respiratorias bajas aquellas que cursan con o sin sibilancias.

Tabla I Análisis de los factores de riesgo

	Casos N=101	Controles N=158	Significación Estadística	Odds Ratio (IC 95%)
Antecedentes personales				
Prematuridad	11 (10,9%)	3 (1,9%)	P= 0,004	6,3 (1,7- 23,3)
Dermatitis atópica	15 (14,9%)	7 (4,4%)	P= 0,006	3,4 (1,3-8,9)
Nacimiento en el 2º semestre del año	62 (61,3%)	69 (44%)	P= 0,006	2 (1,2- 3,4)
Hermanos mayores	68 (67,3%)	70 (44,3%)	P < 0,001	2,6 (1,5- 4,3)
Antecedentes familiares:				
Asma en F 1º g	22 (21,8%)	15 (9,5%)	P= 0,01	2,4 (1,1- 3,7)
Asma en F 2º g	28 (27,7%)	13 (8,2%)	P < 0,001	4,5 (2,2- 9,1)
Asma en F 1er o 2º g	44 (43,6%)	25 (15,8%)	P < 0,001	4,1 (2,3-7,3)
Enf. alérgicas en F 1º g	16 (15,8%)	16 (10,1%)	P= 0,24	1,6 (0,8-3,5)
Enf. alérgicas en F 2º g	22 (21,8%)	18 (11,4%)	P= 0,03	2,1 (1,1-4,3)
Enf. alérgicas en F de 1º o 2º g	33 (32,6%)	28 (17,7%)	P= 0,007	2,3 (1,3-4,2)
Tabaquismo pasivo:				
Fuma 1 o los 2 padres	65 (64%)	99 (64%)	P=1	1 (0,6-1,7)
Madre fumadora	36 (35,6%)	64 ( 21,9%)	P=0,02	2 (1,1-3,5)
Padre fumador	60 (59,4%)	91 (58,7%)	P=0,94	1 (0,6-1,7)
Ambos padres fumadores	33 (32,6%)	26 (16,8%)	P=0,004	2,4 (1,3-4,4)

*F 1º g = Familiares de primer grado (padres y hermanos); F 2º g = Familiares de 2º g (abuelos, tíos y primos)*

El mayor número de casos, tanto de ETRIS en general, como de bronquiolitis en particular han tenido lugar en los primeros 12 meses de vida, coincidiendo con la literatura revisada<sup>(5,13)</sup>, sin embargo, la edad media de los lactantes que precisaron ingreso por bronquiolitis, es inferior a la citada en otras revisiones realizadas en nuestro país y que oscilan desde los 5,7 a los 7,9 meses<sup>(3,4,6,23,24)</sup>. Incluso si comparamos la edad media de ingreso del total de ETRIS la edad sigue siendo inferior (4,7 meses) a la observada en las series citadas. Este hecho podría ser atribuible al tamaño de la muestra o a los diferentes criterios de ingreso en los hospitales de referencia. Hemos constatado que la mayoría de lactantes que fueron ingresados tenían antecedentes de prematuridad, dato que confirma el que éste es un grupo de riesgo de sufrir formas más severas<sup>(2,5,19)</sup>.

Llama la atención en nuestra serie la escasa detección del virus respiratorio sincitial, tan sólo en 6 casos. Hecho que creemos se justifica porque en los años que han sido objeto de revisión el estudio etiológico de los casos de bronquiolitis se ha realizado exclusivamente en los lactantes hospitalizados.

Las gráficas de incidencia mensual, con predominio en los casos de invierno y primeros meses de primavera, tanto en lo que respecta a los casos de bronquiolitis, como al total de ETRIS, son superponibles a las mostradas en otros trabajos<sup>(3,5,6,12)</sup>.

Respecto a los resultados del estudio de los factores de riesgo, hemos podido constatar que en los lactantes que han padecido ETRIS es más frecuente la asociación de prematuridad, dermatitis atópica, existencia de hermanos mayores, tabaquismo pasivo y antecedentes familiares de asma y enfermedades alérgicas, resultados que coinciden con los expuestos por otros autores<sup>(1,8,11-15)</sup>. Al estudiar los antecedentes familiares somos conscientes de

Tabla II Estudio comparativo del seguimiento de lactancia materna

	Casos N=101	Controles N=158	Significación Estadística
Inicio lactancia materna			
(duración > 1 semana)	80 (79,2%)	114 (72,2%)	P=0,20
Lactancia materna = 3 m.	41 (40,6%)	64 (40,5%)	P=1
Lactancia materna = 5 m.	17 (16,8%)	36 (22,8%)	P=0,31
Lactancia materna > 5 m.	14 (13,9%)	28 (17,7%)	P= 0,51
Media ± DS	3,36 ± 3,25 m.	3,51 ± 2,25 m.	P= 0,71

que los resultados han de ser valorados con cierta prudencia, pues pueden verse limitados por lo que Morgan llama "sesgo de recuerdo"<sup>(13)</sup>. Pues si bien en el momento de confeccionar la historia clínica se pregunta siempre a los padres por la existencia de antecedentes familiares de asma y alergias, en ocasiones nos encontramos que al volver a reinterrogarles, por que el niño haya presentado ETRIS de forma recurrente, en ese momento refieren antecedentes que antes no habían recordado; posiblemente porque entonces están más sensibilizados con el problema que el niño presenta. Al realizar la revisión no hemos podido diferenciar los datos registrados en el momento de confeccionar la historia clínica de aquellos que han sido añadidos posteriormente, lo que puede haber supuesto un sesgo en los resultados.

La relación observada de ETRIS y el nacimiento en el segundo semestre del año lo atribuimos a la coincidencia de la edad de mayor riesgo de padecer la enfermedad con el periodo del año en que predominan las infecciones víricas causales.

Numerosos trabajos han demostrado que el tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de padecer infecciones de las vías respiratorias inferiores y asma, especialmente en los primeros años de la vida<sup>(11-15)</sup>. En nuestro estudio creemos destacable la asociación hallada con el hábito tabáquico de la madre o de ambos padres a la vez, sin embargo, no con el hábito tabáquico del padre estudiado por separado. La mayor relación con el tabaquismo materno, hecho que ha sido constatado por otros autores, se considera relacionado con los efectos nocivos que el tabaco causa en el desarrollo del pulmón intraútero<sup>(16)</sup>, así como con el mayor número de horas que el lactante pasa habitualmente con la madre.

En contraste con la mayor parte de los trabajos publicados en los últimos años<sup>(1,11,16,25)</sup>, que coinciden en señalar que la lactancia artificial se asocia con una mayor incidencia de ETRIS, en nuestro estudio no hemos constatado esta relación, pues todas las variables valoradas al respecto han sido superponibles en los casos y los controles. En cuanto a la asistencia a guardería, los porcentajes fueron tan bajos en ambos grupos que los resultados consideramos que no son valorables.

## Conclusiones

Los niños menores de 2 años presentan una elevada incidencia de enfermedades del tracto respiratorio inferior que cursan con sibilancias, que si bien en la mayoría de los casos corresponden a formas clínicas leves un porcentaje nada despreciable precisa hospitalización.

Los niños con enfermedades del tracto respiratorio inferior que cursan con sibilancias han presentado con mayor frecuencia asociación con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de prematuridad, nacimiento en el 2º semestre del año, dermatitis atópica, existencia de hermanos mayores, antecedentes familiares de asma y de enfermedades alérgicas y exposición al tabaquismo materno o de ambos padres a la vez.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Carmen Aragón Vidal, Técnica en Salud de la Dirección de Atención Primaria de L'Hospitalet su valiosa ayuda en el tratamiento estadístico de los datos del presente trabajo.

## Bibliografía

- 1 Wright AL, Holberg CJ, Martínez FD, Morgan WJ, Taussig LM, Group Health Medical Associates. Lactancia natural y enfermedades del tracto respiratorio inferior durante el primer año de vida. *BMJ* (ed. esp) 1990; **5**:21-29.
- 2 Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and Wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; **332**:133-138.
- 3 Cabrerías G, Domínguez F, Lafarga B, Calvo J. Estudio clínico-epidemiológico de la infección por virus respiratorio sincitial en el lactante. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:576-580.
- 4 Pérez-Yarza EG, Ruiz A, Gárate J, Romero C, Boné J, Arranz L, Emparanza JI. Estudio multicéntrico randomizado, abierto, grupos paralelos, para comparar la eficacia de tres regímenes terapéuticos en lactantes hospitalizados por bronquitis aguda sibilante. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:315-319.
- 5 Crespo M, Antón M, Aguirrezabalaga. Bronquiolitis aguda. *Pediatría Integral* 1996; **2**:126-137.
- 6 Colinas J, Rodríguez C, Gómez P, Fierro A, Muro JM, Jiménez E. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:143-147.
- 7 Pullan CR, Hey EN. Wheezing asthma and pulmonary dysfunction ten years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J* 1982; **284**:1665-1669.
- 8 Sigurs N, Bjarnason R, Siburbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asma y anticuerpos IgE después de la bronquiolitis por el virus respiratorio sincitial: un estudio poblacional prospectivo con controles emparejados. *Pediatr* (ed esp) 1995; **95**:215-221.
- 9 Gurwitz D, Mindorff C, Levison H. Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1981; **98**:551-555.
- 10 Cyscar D, Stark J, Lemanske RF. Impacto de las infecciones respiratorias sobre el asma. *Clin Pediatr Norteam* (ed esp) 1992; **6**:1351-1367.
- 11 Martínez FD, Cline M, Burrows B. Aumento de la incidencia de asma en hijos de madres fumadoras. *Pediatrics* (ed esp) 1992; **33**:19-25.
- 12 Galve F, García C, Rubio FJ, Peñasal E, Jiménez JM, Martínez JA. Tabaquismo pasivo y otros factores de riesgo en las afecciones respiratorias de vías bajas en los lactantes. *Aten Primaria* 1998; **22**:46-51.
- 13 Morgan WJ, Martínez FD. Factores de riesgo para la aparición de sibilancias y asma durante la niñez. *Clin Pediatr Norteam* (ed esp) 1992; **6**:1279-1297.
- 14 Colley JRT. Respiratory symptoms in children and parental smoking and phlegm production. *Br Med J* 1974; **2**:201-204.
- 15 Weiss ST, Tager IB, Speizer FE, Rosner B. Persistent Wheeze. Its a relation to respiratory illness cigarette smoking, and level of pulmonary function in a population sample of children. *Am Rev Respir Dis* 1980; **122**:697-706.
- 16 Hanrahan J, Tager I, Segal M. Effect of prenatal smoking on infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1991; **141**:235.
- 17 Ojembarrera E, Fernández de Pinedo R, Lafuente P, Corera Sánchez. Papel de la guardería y de la escolarización precoz en la incidencia de enfermedades infecciosas. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:45-48.
- 18 Tembours MC, Polanco I, Otero A, Tomás M, Ruiz F, Marcos MA. Influencia de la lactancia materna en la morbilidad y en la utilización de servicios sanitarios del lactante. *Medifam* 1991; **1**:16-20.
- 19 Groothuis JR, Simoes EAF, Hemming VG, Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. Infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en niños nacidos pretérmino y efectos protectores de la inmunoglobulina frente al VRS (IGVRS). *Pediatrics* (ed. esp.) 1995; **39**:203-207.
- 20 Muñoz López F. Asma Bronquial infantil. En: M Cruz, ed. Tratado de Pediatría. 6ª edición. Barcelona: Ed Espax 1990:1201-1216.
- 21 McConochie K. Bronchiolitis. What's in the name?. *Am J Dis Child* 1983; **137**:11-13.
- 22 Skoner D, Caliguri L. El niño con dificultad respiratoria (sibilancia). *Clin Pediatr Norteam* 1988; **5**:1093-1114.
- 23 Gómez V, Palomino M, Berges A, Esteban A. Bronquitis epidémica por virus respiratorio sincitial: nuestra aportación y actualización terapéutica. *Acta Ped Esp* 1998; **56**:390-393.
- 24 Martín JL, Moreno-Torres C, García P, Ardoy FM, Ramírez F. Patrones radiológicos en la infección respiratoria por virus respiratorio sincitial en recién nacidos y lactantes. *Pediatr* 1997; **17**:44-47.
- 25 Wright AL, Bauer M, Naylor A, Sutcliffe E, Clark L. El aumento de las tasas de lactancia materna reduce las enfermedades infantiles a ni-