



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

INFLUENCIA

DE LA LACTANCIA MATERNA Y EL TABAQUISMO

EN LOS INGRESOS DE BRONQUIOLITIS

EN LOS LACTANTES

TESIS DOCTORAL

M^a LOURDES CALLEJA GERO

Madrid, 2013



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

INFLUENCIA
DE LA LACTANCIA MATERNA Y EL TABAQUISMO
EN LOS INGRESOS DE BRONQUIOLITIS
EN LOS LACTANTES

TESIS DOCTORAL

Autor de la tesis: M^a Lourdes Calleja Gero

Director de la tesis: Dr. Marciano Sánchez Bayle

Madrid 2013

INFLUENCIA
DE LA LACTANCIA MATERNA Y EL TABAQUISMO
EN LOS INGRESOS DE BRONQUIOLITIS
EN LOS LACTANTES

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Marciano Sánchez Bayle, director de esta tesis, por su ayuda y estímulo constantes en la elaboración de la misma.

A los pediatras y enfermeras de las salas de hospitalización de la Sección de Lactantes del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, por su colaboración en la realización del trabajo de campo.

A mi familia, por su apoyo, y a Luis, por su tiempo infinito y ayuda permanente para la realización de este trabajo.

ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág
REVISIÓN CONCEPTUAL	
1.- BRONQUIOLITIS	3
1.1 CONCEPTO	5
1.2 ETIOLOGÍA	6
.....1.2.1 Virus Respiratorio Sincitial (VRS)	7
.....1.2.2 Epidemiología del VRS	7
.....1.2.3 Fisiopatología	9
1.3 CLÍNICA	11
1.4 DIAGNÓSTICO	13
.....1.4.1 Diagnóstico clínico	13
.....1.4.2 Diagnóstico etiológico	14
.....1.4.3 Diagnóstico diferencial	16
1.5 TRATAMIENTO	18
.....1.5.1 Medidas generales	19
.....1.5.2 Tratamiento de soporte. Oxigenoterapia	21
.....1.5.3 Tratamiento farmacológico	21
1.6 PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VRS	27
.....1.6.1 Prevención de la infección nosocomial por VRS	27
.....1.6.2 Prevención de la infección por VRS en el domicilio	28
.....1.6.3 Quimioprofilaxis	29
2.- TABAQUISMO	33
2.1 ORIGEN Y DISTRIBUCIÓN DE LA PLANTA DEL TABACO	35
2.2 PATOLOGÍA INFANTIL Y CONSUMO DE TABACO. GENERALIDADES	36
2.3 COMPOSICIÓN DEL TABACO	38
.....2.3.1 Nicotina	39
.....2.3.2 Monóxido de carbono	40
2.4 SÍNDROME TABÁQUICO FETAL	41
.....2.4.1 Reducción del peso al nacimiento	41
.....2.4.2 Alteraciones endocrinológicas	42
.....2.4.3 Inicio de carcinogénesis	42
.....2.4.4 Alteración de la función pulmonar	43
.....2.4.5 Complicaciones obstétricas frecuentes	43
.....2.4.6 Aumento de la mortalidad perinatal	44
2.5 SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE Y TABAQUISMO PASIVO	45
2.6 PATOLOGÍA DIGESTIVA NUTRICIONAL EN LA INFANCIA ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO	47
2.7 PATOLOGÍA OTORRINOLARINGOLÓGICA EN LA INFANCIA ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO	49
2.8 PATOLOGÍA BRONCOPULMONAR EN LA INFANCIA ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO	50
2.9 PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO	52
2.10 PATOLOGÍA ONCOLÓGICA ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO EN LA INFANCIA	53
2.11 DIFERENTES NIVELES DE ACTUACIÓN EN PEDIATRÍA PARA LA	

PREVENCIÓN DEL TABAQUISMO Y SU PATOLOGÍA ASOCIADA	54
.....2.11.1 Embarazo	54
.....2.11.2 Atención Primaria	54
.....2.11.3 Hospitalizaciones	55
.....2.11.4 Adolescencia	55
.....2.11.5 Ámbito escolar	55
3.- LACTANCIA MATERNA	57
3.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	59
3.2 CONCEPTOS	60
.....3.2.1 Leche de mujer	60
.....3.2.2 Composición de la leche humana madura	62
.....3.2.3 Lactancia artificial	70
3.3 ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA MAMA LACTANTE	72
3.4 FISIOLÓGÍA DE LA LACTANCIA Y DE LA SUCCIÓN	73
3.5 BENEFICIOS DE LA LACTANCIA MATERNA	75
.....3.5.1 Beneficios para el niño	75
.....3.5.2 Beneficios para la salud de la madre	84
.....3.5.3 Beneficios económicos	85
3.6 PROMOCIÓN DE LA LACTANCIA MATERNA	86
.....3.6.1 Papel del personal sanitario en el apoyo, promoción y protección de la lactancia materna	91
3.7 CONTRAINDICACIONES Y FALSAS CONTRAINDICACIONES DE LA LACTANCIA MATERNA	93
.....3.7.1 Tratamiento médico	93
.....3.7.2 Otras sustancias no medicamentosas	98
.....3.7.3 Infecciones maternas	100
.....3.7.4 Enfermedades no infecciosas maternas	103
3.8 LACTANCIA MATERNA E ICTERICIA	106
.....3.8.1 Fase temprana de la ictericia: ictericia por lactancia materna	106
.....3.8.2 Fase tardía de la ictericia: ictericia por leche materna	108
.....3.8.3 Fototerapia y lactancia materna	108
OBJETIVOS	109
SUJETOS Y MÉTODOS	113
1.- LA MUESTRA	115
2.- EL CUESTIONARIO	117
3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	118
RESULTADOS	119
1.- DIAGNÓSTICOS AL ALTA	121
2.- CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS INGRESADOS	122
3.- DISTRIBUCIÓN DE ALGUNOS FACTORES ESTUDIADOS EN LA POBLACIÓN ANALIZADA	129
3.1 PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO SEGÚN DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITIS	130
3.2 ODDS RATIOS DE FACTORES DE RIESGO ESTUDIADOS SEGÚN DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITIS	131

3.3 DIFERENCIAS ENTRE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SEGÚN EL DIAGNÓSTICO (BRONQUIOLITIS vs OTROS DIAGNÓSTICOS)	132
4.- ECUACIONES DE REGRESIÓN	133
4.1 BRONQUIOLITIS EN EL TOTAL DE LOS ESTUDIADOS	133
4.2 BRONQUIOLITIS EN LOS PACIENTES MENORES DE 6 MESES	134
4.3 BRONQUIOLITIS EN LOS PACIENTES CON EDAD MAYOR O IGUAL A 6 MESES	135
DISCUSIÓN	137
1.- FACTORES DE RIESGO PARA BRONQUIOLITIS	141
1.1 TABAQUISMO MATERNO DURANTE EL EMBARAZO	141
1.2 TABAQUISMO MATERNO POR AL MENOS UNO DE LOS DOS PROGENITORES	143
1.3 TABAQUISMO PATERNO	144
1.4 TABAQUISMO MATERNO	145
1.5 INICIO DE LA LACTANCIA MATERNA Y LACTANCIA MATERNA A LOS 3 MESES	146
1.6 EMBARAZO DE MÁS DE 36 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL	148
1.7 PESO AL NACIMIENTO MENOR DE 2.200 GRAMOS	149
2.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE	150
CONCLUSIONES	153
BIBLIOGRAFÍA	157

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág
Tabla I	Información a los padres. Medidas de control de la bronquiolitis en domicilio.....	20
Tabla II	Profilaxis y tratamiento de la infección nosocomial por VRS.....	27
Tabla III	Profilaxis de la infección y contagio por VRS en la comunidad...	29
Tabla IV	Componentes conocidos de la hoja del tabaco.....	38
Tabla V	Efectos del tabaco sobre factores de riesgo cardiovascular.....	52
Tabla VI	Los 10 pasos para una Lactancia Materna exitosa. Declaración conjunta de la OMS/UNICEFF (1989).....	87
Tabla VII	Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Lactancia Materna, establecido por la OMS y UNICEF.....	89
Tabla VIII	Diagnósticos de la muestra.....	121
Tabla IX	Edad de los niños de la muestra.....	122
Tabla X	Distribución de los factores de riesgo estudiados en el total de la población analizada.....	129
Tabla XI	Presencia de factores de riesgo según diagnóstico de bronquiolitis.....	130
Tabla XII	Odds ratios de los factores de riesgo estudiados en los niños diagnosticados de bronquiolitis.....	131
Tabla XIII	Comparación de las medias de diferentes variables en el grupo de bronquiolitis frente al de otros diagnósticos.....	132
Tabla XIV	Resultados de la regresión lineal múltiple para la presencia de bronquiolitis en el total de los estudiados.....	133
Tabla XV	Resultados de la regresión lineal múltiple para la presencia de bronquiolitis en los menores de 6 meses.....	134
Tabla XVI	Resultados de la regresión lineal múltiple para la presencia de bronquiolitis en los pacientes con edad igual o mayor a 6 meses	135

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág
Figura I	Score de Wood- Downes (modificado por Ferres)	115
Figura II	Distribución de la edad según el sexo de los pacientes	123
Figura III	Tiempo medio de la edad gestacional (semanas) en función del diagnóstico	124
Figura IV	Peso al nacimiento en función del diagnóstico	125
Figura V	Tiempo de lactancia materna en función del diagnóstico	126
Figura VI	Edad de la madre en función del diagnóstico	127
Figura VII	Edad del padre en función del diagnóstico	128

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidónico
AAP	American Academy of Pediatrics
Ca	Calcio
Cl	Cloro
CMV	Citomegalovirus
DHA	Ácido docosahexaenoico
DS	Desviación estándar
EPC	Enfermedad pulmonar crónica
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramo
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IC	Intervalo de confianza
Ig	Inmunoglobulina
K	Potasio
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
lpm	Latidos por minuto
Mg	Magnesio
mmHg	Milímetros de mercurio
mOsm	miliosmol
Na	Sodio
NS	No significativo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
O ₂	Oxígeno
P	Fósforo
pCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono
pO ₂	Presión parcial de oxígeno
rpm	Respiraciones por minuto
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
VRS	Virus Respiratorio Sincitial

REVISIÓN CONCEPTUAL

1. BRONQUIOLITIS

1.1. CONCEPTO

Actualmente no existe un consenso sobre el concepto de bronquiolitis, especialmente en lo referente a la edad de los pacientes (menores de 1, 2 ó 5 años), ni en la exigencia del primer episodio (con frecuencia se incluyen pacientes con episodios previos de sibilancias).

Dada la dificultad para definir la bronquiolitis, se han propuesto diversos criterios. Los más conocidos siguen siendo los criterios de McConnochie, según los cuales se define como bronquiolitis el primer episodio agudo de sibilancias, precedido por un cuadro respiratorio de origen viral (rinorrea, tos, taquipnea, con o sin fiebre), que afecta a niños menores de 2 años, y preferentemente dentro del primer año de vida [1].

Otros criterios son los propuestos por el Consenso Francés sobre bronquiolitis [2]:

- ✓ Paciente menor de 2 años de edad.
- ✓ Aparición rápida (48-72 horas) de rinofaringitis con o sin fiebre.
- ✓ Asociación con alguno de los siguientes síntomas: disnea espiratoria con polipnea, tiraje, distensión torácica (clínica o radiológica), dificultad respiratoria y/o sibilancias y/o crepitantes de predominio espiratorio (aunque en las formas más graves puede existir silencio en la auscultación).
- ✓ Primer episodio coincidiendo con el periodo epidémico del virus respiratorio sincitial (VRS).

1.2. ETIOLOGÍA

La bronquiolitis aguda es una enfermedad generalmente vírica. El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más frecuente de infección respiratoria del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis y neumonía) en los niños, a nivel mundial. Más del 95% de los niños son infectados por el VRS antes de los 2 años de edad y más del 50% presentan una reinfección cada año. Sin embargo cada vez se conoce más el papel que ejercen otros virus diferentes al VRS en esta entidad. Así se sabe que el rinovirus, el metaneumovirus, el virus parainfluenza 3, los micoplasmas, algunos adenovirus, enterovirus, bocavirus, coronavirus... producen un gran porcentaje de casos. Y es posible y frecuente la presencia de coinfecciones [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9]. En cuanto al pronóstico, cabe destacar que los adenovirus se asocian con más frecuencia a algunas complicaciones a largo plazo, como la bronquiolitis obliterante y el síndrome de hiperclaridad pulmonar unilateral (síndrome de Swyer-James) [10].

Se ignora la frecuencia con que las sobreinfecciones bacterianas desempeñan un papel patogénico en las enfermedades respiratorias bajas provocadas por VRS. En general se cree que las bronquiolitis inducidas por el virus en los lactantes son enfermedades casi exclusivamente víricas y que la implicación de las bacterias es escasa, incluso aunque el cuadro vaya acompañado de atelectasia o de neumonía intersticial [8] [10].

Teniendo en cuenta los datos que se conocen en la actualidad sobre los diferentes patógenos, hay trabajos que han intentado asociar la severidad del cuadro con los diferentes virus, pero los resultados son controvertidos. Hay autores que hallan una gravedad parecida entre el VRS, el rinovirus, y el metaneumovirus [5]. Otros autores concluyen que el VRS en general conduce a una enfermedad más severa (probablemente porque suele afectar a niños de menor edad que otros virus) [6] [8]. Y sin embargo otros describen mayor gravedad en los pacientes con rinovirus que en aquellos con VRS [7]. Los resultados no son concluyentes en este sentido.

1.2.1. VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS)

El VRS es un virus ARN rodeado de membrana y de tamaño medio que se desarrolla en el citoplasma de las células infectadas. Pertenece a la familia Paramyxoviridae, género Pneumovirus. Fue identificado por Morris, Blount y Savage en 1955 como agente causal de una epidemia de “coriza severa” en monos, y se aisló años más tarde en lactantes con bronquiolitis [11].

Su genoma es una cadena lineal no segmentada que codifica 10 proteínas y se replica dentro del citoplasma del huésped. En su membrana existen tres proteínas: G (responsable de la adhesión del virus a la membrana celular), F (encargada de la fusión de la membrana celular, la penetración en la célula, y la formación de sincitios) y SH (proteína pequeña hidrofóbica, con función desconocida). Existen dos tipos principales de VRS, según sus antígenos principales: tipos A y B. Estos tipos se pueden subdividir en otros subgrupos de acuerdo a los diferentes aminoácidos que conformen las glicoproteínas de superficie, especialmente la proteína F. En una misma epidemia se suelen encontrar ambos grupos (A y B), aunque uno de los dos sea el que predomine [3].

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL VRS

- ✓ Reservorio: los humanos son la única fuente de infección del VRS.
- ✓ Período de incubación: varía entre 2-8 días (generalmente en torno a 5 días).
- ✓ Transmisión:
 - directa: a través de las secreciones respiratorias.
 - indirecta: mediante fómites de pacientes infectados.
- ✓ Vía de inoculación: la mucosa nasal y conjuntival.
- ✓ Período de contagio: desde 3 a 6 días después del contacto y durante 6 a 10 días (a veces incluso varias semanas). Es

probable que el VRS se introduzca en la mayoría de las familias a través de los hijos en edad escolar re infectados. Es típico que, en el periodo de pocos días, los hermanos mayores y uno o los dos padres sufran resfriados, mientras que los lactantes padecen una enfermedad más grave con fiebre, otitis e infección de las vías respiratorias bajas [3] [10] [12].

El virus es muy fácilmente transmisible, siendo frecuente la diseminación a los contactos del hogar y guarderías, y también en el ámbito hospitalario. De hecho, constituye un peligro en los hospitales por el riesgo de diseminación y contagio. Durante la época epidémica, el 20-40% de los niños ingresados en un hospital por otras patologías puede adquirir la infección en el propio hospital, así como el 50% del personal sanitario. La posibilidad de diseminación está facilitada por algunas características concretas del virus. La inmunidad que produce es de corta duración, por lo que la infección puede padecerse de nuevo [12]. Esta reinfección puede producirse ya a las pocas semanas de la recuperación, pero lo habitual es que tenga lugar durante los brotes anuales posteriores. En las reinfecciones la gravedad suele ser menor y parece depender tanto de la inmunidad parcial adquirida como de la mayor edad del paciente [10].

Con respecto al periodo neonatal, hay que destacar que cuando la concentración de los anticuerpos frente al VRS en la madre es elevada, estos son capaces de pasar a través de la placenta y ejercer cierto efecto protector. Ello podría explicar el hecho de que las infecciones graves sean poco frecuentes durante las primeras 4 a 6 semanas de vida, salvo en los lactantes prematuros, quienes reciben cantidades menores de inmunoglobulina G (Ig G) materna. No obstante, este anticuerpo sérico no protege por completo y la edad a la que el lactante contrae su primera infección depende también de las oportunidades de exposición [10].

La aparición de brotes anuales y la gran incidencia de la infección en los primeros meses de la vida son características peculiares que lo diferencian de los demás virus humanos. El VRS se encuentra en todo el mundo y causa epidemias anuales. En los climas templados estas epidemias se producen cada

invierno y duran 4-5 meses. Durante el resto del año las infecciones son esporádicas y poco frecuentes. En esas épocas los ingresos hospitalarios por bronquiolitis y neumonía de niños menores de 1 año aumentan de forma proporcional al número de infecciones por el VRS existentes en la comunidad [10].

1.2.3. FISIOPATOLOGÍA

El VRS se propaga a lo largo de la mucosa del tracto respiratorio inferior mediante la fusión de las células infectadas con las no infectadas, creándose masas de células gigantes con muchos núcleos, llamadas sincitios. La lesión anatómica más precoz aparece a las 24 horas de la infección y consiste en:

- ✓ Necrosis y edema del epitelio bronquial.
- ✓ Destrucción de las células ciliadas, lo que conlleva una dificultad para la eliminación de las secreciones y detritus celulares y para la defensa antiinfecciosa.
- ✓ Infiltrado peribronquiolar de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos.
- ✓ Las células descamadas y los acúmulos de fibrina producen tapones de moco los cuales, asociados al edema, darán lugar a atelectasias en unas zonas y áreas de hiperinsuflación en otras. El broncoespasmo juega un papel limitado en la etiopatogenia de la bronquiolitis [13].
- ✓ Todas estas lesiones van a causar una inflamación bronquiolar, la cual va a dar lugar a una obstrucción de su luz, con un mecanismo valvular, que permite que el aire quede atrapado en los alveolos. En la neumonía intersticial, la infiltración es más generalizada y la necrosis epitelial puede extenderse tanto a los bronquios como a los alveolos [10]. El estrechamiento del radio de los bronquiolos va a producir las alteraciones siguientes:
 - Un aumento de las resistencias al flujo aéreo, que se va a manifestar por taquipnea, disnea y disminución del volumen corriente.

- Trastorno de la ventilación/perfusión, ya que hay una disminución de la ventilación, manteniéndose la perfusión [3]. No se suele encontrar un aumento de la pCO₂ en los niños con bronquiolitis, dado que la obstrucción es aguda, a no ser que la obstrucción sea muy intensa o se produzca una disminución de la ventilación por agotamiento del paciente. Sin embargo, debido a la mencionada alteración en la ventilación/perfusión, es frecuente encontrar hipoxemia, por lo que siempre se debe controlar la saturación de O₂ en la evaluación de la gravedad del paciente [13]. Cuanto mayor es la frecuencia respiratoria, menor es la tensión del O₂ en la sangre arterial. La hipercapnia no suele aparecer hasta que el número de respiraciones supera las 60 por minuto, momento en que se eleva en proporción a la taquipnea [10].
- Disminución de la compliance a 1/3 de la basal [3].
- Es frecuente que se produzca deshidratación por el aumento de las pérdidas por la taquipnea y la fiebre, y por disminución de la ingesta debido a la disnea [13].

La recuperación de las lesiones bronquiolares se produce lentamente: alrededor del 4º día comienza la regeneración de la mucosa y a partir de los 21 días empieza la regeneración ciliar, aunque esta recuperación del árbol respiratorio no es completa en todos los pacientes, persistiendo con frecuencia una serie de lesiones como son la hipertrofia de las glándulas mucosas y del músculo liso bronquial, así como un “agrietamiento” de las uniones intercelulares (las llamadas tight junctions). Esto último tiene como consecuencia la exposición de los receptores nerviosos de la irritación a cualquier estímulo irritante de la vía aérea, y al ser estimulados pueden conducir al broncoespasmo; además se facilitaría la penetración de alérgenos a la mucosa bronquial, favoreciendo la sensibilización del paciente [3].

1.3. CLÍNICA

- ✓ Edad. No hay consenso en el momento actual sobre el límite de edad para poder hacer el diagnóstico de bronquiolitis. En Estados Unidos se considera bronquiolitis hasta los 2 años de edad, mientras que los anglosajones prefieren usar este término hasta los 12 meses. En general, la bronquiolitis afecta a menores de 2 años, y preferentemente a menores de un año, con una incidencia máxima entre los 3 y 6 meses de vida.
- ✓ Tos. Es el síntoma fundamental. Generalmente es una tos seca y disneizante, que va aumentando progresivamente en frecuencia e intensidad. Suele acompañarse también de dificultad respiratoria: cianosis, tiraje, aleteo nasal...
- ✓ Fiebre. Es un signo inconstante en la infección por VRS.
- ✓ Taquipnea. El progresivo aumento de la frecuencia respiratoria es un síntoma característico de las infecciones de las vías respiratorias inferiores, y en particular de las bronquiolitis. La frecuencia respiratoria normal en lactantes sanos es variable a lo largo de los primeros 12 meses de vida: 50 respiraciones por minuto en el recién nacido a término, unas 40 respiraciones por minuto a los 6 meses, y aproximadamente 30 respiraciones por minuto a los 12 meses de vida. Cuanto mayor es la taquipnea, mayor es el riesgo de enfermedad grave. Las respiraciones son superficiales debido a la persistente sobredistensión de los pulmones por el aire atrapado.
- ✓ Tiraje. Se conoce con este nombre a la retracción subcostal, intercostal y supraclavicular. Con el aumento de la dificultad respiratoria el tórax también puede sufrir hiperinsuflación pulmonar.
- ✓ Dificultad para la alimentación. La alimentación, ya sea al pecho o al biberón, puede resultar especialmente difícil puesto que la elevada frecuencia respiratoria no concede tiempo al lactante

para poder succionar y deglutir correctamente. Esto puede causar en ocasiones el ingreso hospitalario.

- ✓ Apneas: son uno de los síntomas más preocupantes y pueden aparecer incluso sin clínica respiratoria franca. Los que presentan mayor riesgo de padecer pausas de apnea son los menores de 6 semanas de vida, los que tienen antecedente de prematuridad, y aquellos con una saturación de O₂ baja al ingreso.

- ✓ Auscultación pulmonar característica: generalmente se oyen crepitantes finos generalizados por ambos hemitórax. A veces se perciben estertores finos diseminados al final de la inspiración y comienzo de la espiración. La fase espiratoria se prolonga y habitualmente se oyen sibilancias. En los casos graves los ruidos respiratorios pueden incluso no auscultarse cuando la obstrucción bronquial es casi completa [3] [10] [13].

1.4. DIAGNÓSTICO

1.4.1. Diagnóstico clínico

La bronquiolitis es un diagnóstico clínico. Se basa en la anamnesis y la exploración física. Deberá sospecharse con diferentes grados de certeza si se tiene en cuenta la estación del año y la presencia en ese momento de un brote típico. Otras características epidemiológicas que pueden ayudar son la presencia de infecciones respiratorias en los contactos familiares de más edad, y la edad del niño.

En la bronquiolitis el edema de la vía aérea y el desprendimiento de las células epiteliales respiratorias produce alteraciones de la ventilación/perfusión y en consecuencia disminución de la oxigenación e hipoxia. Aunque la hipoxia puede ser detectada por signos clínicos como la taquipnea, el método más fiable es la medición de la saturación de O₂ mediante pulsioximetría transcutánea, que hoy en día debería poder ser realizada en todos los centros de salud y servicios de urgencias, ya que permite determinar la necesidad de aportes de O₂ cuando la saturación de O₂ es menor de 94-95%. La hipoxia es el mejor predictor de gravedad y de ingreso hospitalario en la bronquiolitis. Cuando la hipoxia es intensa a menudo va acompañada de hipercapnia y acidosis. De forma general podemos decir que los pediatras que trabajan en Atención Primaria se guían por lo siguiente:

- ✓ Los niños con saturación de O₂ ≤ 92% deben ser derivados para ingreso.
- ✓ Los niños con saturación de O₂ > 94% con aire ambiente y sin taquipnea llamativa no requieren hospitalización.
- ✓ Los niños con saturaciones de O₂ entre 92 y 94% requieren una valoración clínica cuidadosa para tomar una decisión de cara a la derivación para ingreso hospitalario [3] [8] [14].

En general, no hay indicación de pruebas complementarias salvo dudas diagnósticas o sospecha de complicaciones, pues los resultados la mayoría de las veces son inespecíficos:

- ✓ Hemograma: los estudios analíticos habituales aportan escasa información en la mayor parte de las bronquiolitis o neumonías causadas por el VRS. El recuento leucocitario es normal o alto, y la fórmula leucocitaria puede ser normal o mostrar un predominio de neutrófilos o de células mononucleares.

- ✓ Radiografía de tórax: los hallazgos son inespecíficos y no hay un patrón radiológico típico. En general la radiografía en la bronquiolitis leve es normal. En ocasiones puede originar anomalías como hiperinsuflación pulmonar por atrapamiento aéreo, consolidación segmentaria, engrosamientos peribronquiales y/o atelectasias. Se observan signos radiológicos de consolidación en el 20-25% de los pacientes con bronquiolitis por VRS, especialmente en lactantes menores de 6 meses, siendo su localización más frecuente el lóbulo superior derecho y el medio. Sin embargo los hallazgos radiológicos no guardan relación con la gravedad de la enfermedad y no proporcionan información útil ni para el diagnóstico ni para el tratamiento, por lo que la radiografía de tórax sólo estaría indicada en caso de dudas diagnósticas, sospecha de complicación pulmonar, curso atípico o empeoramiento brusco de la enfermedad, enfermedad cardiopulmonar previa y en niños inmunodeficientes [3] [8] [14].

1.4.2. Diagnóstico etiológico

Se realiza a través de diversas técnicas [3]:

- ✓ Técnicas de diagnóstico rápido: permiten un diagnóstico rápido en pocos minutos u horas. Son técnicas de enzimoimmunoensayo

(ELISA) o de inmunofluorescencia directa e indirecta, que permiten la identificación de antígenos del virus. La muestra óptima es el aspirado de moco de la parte posterior de la cavidad nasal del niño, aunque también son aceptables las tomas con torunda de la nasofaringe o de la garganta.

- La inmunofluorescencia es más sensible que el ELISA, pero requiere personal entrenado y un microscopio de fluorescencia.
- La técnica ELISA requiere 20 minutos, puede realizarse con un pequeño entrenamiento y sólo requiere un refrigerador para conservación de los reactivos.

En periodo epidémico se debe realizar screening de infección por VRS a todo niño menor de 2-3 años con síntomas de bronquiolitis que ingresa en observación o en el hospital, con la finalidad de reagrupar los infectados por VRS y realizar medidas de profilaxis frente a dicha infección [3] [8]. También sería útil su realización en lactantes atendidos en urgencias hospitalarias en periodo endémico, con clínica de dificultad respiratoria y afectación del estado general, pues son pacientes susceptibles de recibir antibiótico o de realización de pruebas complementarias. Aunque los resultados negativos de estas pruebas no permiten descartar con seguridad 100% la presencia de infección por VRS, un resultado positivo sí podría evitar la realización de otras pruebas complementarias y facilitar la agrupación de los enfermos. Esta última recomendación se basa en opinión de expertos (nivel IV) [8].

- ✓ *El cultivo del VRS de las secreciones nasofaríngeas:* se reserva para pacientes con tests rápidos negativos, pues el resultado requiere de 5-9 días. Su sensibilidad diagnóstica disminuye cuando se mantiene a temperatura ambiente y tras congelar y descongelar la muestra.

- ✓ Las pruebas serológicas en muestras agudas y convalecientes pueden utilizarse para confirmar la infección. Sin embargo su sensibilidad es baja en los lactantes.
- ✓ La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) parece ser más sensible que la inmunofluorescencia, pero no está disponible en la mayoría de los hospitales [3].

1.4.3. Diagnóstico diferencial

La mayoría de los casos de bronquiolitis están causados por el VRS, pero el cuadro es indistinguible de los producidos por otros virus, como parainfluenza, influenza, adenovirus, y rinovirus. En un niño menor de 2 años con un cuadro de tos seca, acompañado de signos de dificultad respiratoria, con o sin sibilancias, hay que plantearse diagnóstico diferencial con las siguientes entidades [3] [14]:

- ✓ Hiperreactividad bronquial, especialmente en lactantes mayores de 6 meses, con cuadros recidivantes de sibilancias y antecedentes personales o familiares de atopia.
- ✓ Tos ferina.
- ✓ Aspiración de cuerpo extraño en la vía aérea.
- ✓ Traqueomalacia/ broncomalacia.
- ✓ Anomalías pulmonares congénitas.
- ✓ Neumonía (vímica o bacteriana).
- ✓ Infección por *Chlamydia trachomatis*, responsable de la neumonitis afebril del lactante.
- ✓ Reflujo gastroesofágico con aspiración pulmonar/trastorno de la deglución.
- ✓ Enfisema.
- ✓ Fibrosis quística.

- ✓ Insuficiencia cardiaca o congestiva.
- ✓ Sepsis con apneas.
- ✓ Neumotórax.
- ✓ Inmunodeficiencias.

1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento racional de los niños con bronquiolitis aguda no ha cambiado básicamente en los últimos 30 años. A pesar de los numerosos estudios publicados en los últimos años, sigue habiendo una inexplicable disparidad entre los diversos centros sobre los fármacos utilizados para su tratamiento [13].

Al revisar la bibliografía para analizar los fármacos eficaces en el tratamiento de la bronquiolitis se objetiva una gran variabilidad entre los diferentes ensayos clínicos y trabajos publicados en cuanto a edad de los pacientes, diagnóstico microbiológico, criterios de ingreso hospitalario, criterios de gravedad utilizados, criterios de ingreso en UCIP, criterios de alta, exclusión o no de pacientes con episodios previos de sibilancias... Todo esto dificulta la comparación entre diferentes estudios y limita la posibilidad de obtener conclusiones fiables. Desde el punto de vista práctico, el principal problema que plantea la bronquiolitis aguda es la falta de consenso y homogeneidad en su manejo terapéutico. Por este motivo se llevó a cabo el proyecto titulado “Variabilidad e idoneidad del manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda”. Se creó un grupo de trabajo para la realización de una revisión bibliográfica profunda, sistemática y crítica sobre bronquiolitis aguda procedente de fuentes bibliográficas primarias, secundarias y terciarias de carácter internacional y nacional. Posteriormente se valoraron críticamente todos y cada uno de los trabajos, y se realizó un resumen textual de la evidencia disponible, teniendo en cuenta los niveles de evidencia y los grados de recomendación [8] [9].

En el documento titulado “Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones” se presentaron los resultados de la Conferencia de Consenso que forma parte del estudio de idoneidad, en el que se establecieron recomendaciones sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda. A continuación se mencionan algunas de dichas recomendaciones, y se añaden otras referencias bibliográficas al respecto:

1.5.1. Medidas generales

Debido a la evolución propia y natural de la bronquiolitis es posible que después de una primera consulta al pediatra o a un Servicio de Urgencias el curso clínico de la enfermedad varíe con tendencia al aumento de la intensidad de los síntomas y empeoramiento del estado general. Por ello es recomendable explicar a la familia cuál es la evolución de la enfermedad así como señalar indicaciones claras acerca de la actuación que deben seguir en cada caso. En la Tabla I se exponen las principales medidas generales para control de la bronquiolitis en domicilio [14] [15]:

TABLA I: INFORMACIÓN A LOS PADRES. MEDIDAS DE CONTROL DE LA BRONQUIOLITIS EN DOMICILIO

En los niños menores de 2 años algunas infecciones víricas progresivamente se “bajan al pecho” (produciendo “fatiga”). Es lo que se denomina Bronquiolitis. Una vez que se infecta, no existe tratamiento curativo. La administración de antibióticos de forma precoz no impide que se complique. La mayoría de los niños se tratan en su domicilio. La fase crítica son las primeras 48-72 primeras horas.

1. Vigilar posibles signos de empeoramiento como dificultad para respirar, agitación, mal color, pausas de apnea, rechazo del alimento o vómitos. En estos casos acudir a urgencias con la mayor brevedad posible.

2. Tomar la temperatura varias veces al día.

3. Asegurar que toma líquidos por boca: si no los tolera ofrecer pequeñas cantidades frecuentemente.

4. Prohibición de fumar en el domicilio del niño.

5. Si presenta obstrucción nasal se realizarán lavados de suero fisiológico y aspiración suave de secreciones nasales.

6. No deberá ir a la guardería hasta la desaparición completa de los síntomas.

7. Procurar un ambiente tranquilo: no molestar al lactante con maniobras bruscas en la medida de lo posible, ponerle ropa cómoda y amplia, evitando el excesivo arropamiento.

8. La postura del lactante en la cuna debe ser en decúbito supino.

9. Si la evolución es buena, se recomienda control sistemático por pediatra a las 24 o 48 h.

1.5.2. Tratamiento de soporte. Oxigenoterapia.

El manejo terapéutico básico de la bronquiolitis aguda se centra en asegurar la hidratación y oxigenación del paciente. En los niños ingresados por bronquiolitis está indicada la monitorización de la saturación de O₂ por métodos no invasivos como la pulsioximetría. La principal medida que debe tomarse en el niño con bronquiolitis grave es la corrección de la hipoxia por medio del aporte suplementario de O₂ en mascarilla o gafas nasales, con el objetivo de mantener una saturación de O₂ ≥ 94%. Hoy en día es excepcional el uso de carpas de O₂. En los lactantes pequeños siempre debe administrarse caliente [13]. Esta medida, junto con una monitorización adecuada, así como elevar el cabecero de la cuna, evitar el humo del tabaco, una correcta hidratación, y la aspiración de secreciones, constituyen el tratamiento de soporte de uso generalizado y uniformemente aceptado. Es evidente que la imposibilidad ética de realizar ensayos clínicos sobre estas medidas terapéuticas (no ofrecer oxigenoterapia a un grupo control, por ejemplo), mantiene en el rango de consenso la adopción de estas medidas [8] [16].

1.5.3. Tratamiento farmacológico

La medicación tiene un papel limitado como tratamiento de la bronquiolitis. Con frecuencia se usan fármacos, pero no existe evidencia concluyente que apoye su uso de manera rutinaria. Por ejemplo, Amiray et al publicaron en 2008 un ensayo controlado doble ciego, aleatorizado con placebo que indica que el montelukast no mejora el curso clínico de la bronquiolitis cuando se administra en la fase aguda [17].

a) Broncodilatadores

Se ha postulado que el efecto broncodilatador de los beta-2-agonistas podría ser beneficioso en el tratamiento sintomático de la bronquiolitis aguda y, de hecho, se utilizan de forma muy habitual en esta entidad. Es probable que

su uso generalizado en esta enfermedad se deba a la semejanza de los síntomas y signos de esta entidad clínica con los del asma. Sin embargo, la fisiopatología de la bronquiolitis aguda consiste principalmente en la inflamación de los bronquiolos terminales y alvéolos con edema de las vías respiratorias y mucosidad, lo que conlleva obstrucción de las vías respiratorias [8]. Existen dos revisiones sistemáticas fundamentales sobre los broncodilatadores en el tratamiento de la bronquiolitis: Gadomski et al, en la primera, recogen 28 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1912 niños [18]; y Flores y Horwitz, en la segunda, incluyen 5 ensayos con 251 niños [19]. Ambos estudios demuestran que los broncodilatadores mejoran discretamente las puntuaciones clínicas de niños con bronquiolitis leve y moderada, aunque no producen una mejoría significativa en la saturación de O₂ ni disminuyen el porcentaje y duración de los ingresos.

Hay que reseñar en el trabajo de Gadomski et al. la heterogeneidad de los ensayos incluidos, que incluyen además de los beta-2-agonistas, agentes adrenérgicos y anticolinérgicos. Aun así, la mejoría global en la escala de puntuación clínica, calculada incluyendo todos los ensayos clínicos aleatorizados, es mínima como para que tenga importancia clínica real [18]. La revisión sistemática de Flores y Horwitz únicamente incluye beta-2-agonistas y sólo detecta una mejoría mínima en la saturación de O₂ y en la frecuencia cardíaca, sin cambios en la frecuencia respiratoria y la tasa y duración de la hospitalización [19].

No se considera eficaz, por tanto, el uso rutinario del salbutamol inhalado. Existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica a corto plazo y mínimos cambios en puntuación clínica, sin diferencias en hospitalización). Se puede considerar una prueba terapéutica con salbutamol inhalado en una subpoblación específica de pacientes (bronquiolitis moderada-grave en pacientes mayores de 6 meses, con marcada hiperreactividad bronquial y/o sibilancias recurrentes y/o riesgo de desarrollo de asma). En cualquier caso, si se utiliza un beta-2-agonista como ensayo terapéutico, se debería suspender si en el plazo de 60 minutos de su aplicación no se objetiva mejoría clínica alguna [8] [16].

b) Adrenalina nebulizada

La adrenalina tiene un potencial beneficio teórico en el tratamiento de la bronquiolitis aguda por su propiedad alfa-adrenérgica (con efecto vasoconstrictor y reducción del edema), además del efecto beta-adrenérgico (broncodilatador), en el alivio de la obstrucción al flujo aéreo.

Estudios antiguos sobre el uso de adrenalina nebulizada habían indicado el beneficio mayor de la adrenalina en comparación con los beta-2-agonistas (salbutamol). Menon et al mostraron cómo los niños tratados con adrenalina en el Servicio de Urgencias tenían una tasa de hospitalización más corta que aquellos tratados con salbutamol [20].

Posteriormente, sin embargo, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo demostró que la adrenalina nebulizada no aportaba ningún beneficio en cuanto a la estancia hospitalaria o el tiempo hasta el alta [21].

Dada la diversidad de ideas en cuanto al uso de la adrenalina en la bronquiolitis, como se muestra en los trabajos mencionados anteriormente, la Cochrane publicó en 2004 una revisión sistemática sobre los beneficios de la adrenalina frente al placebo o frente a otros broncodilatadores en los niños menores de 2 años de edad diagnosticados de bronquiolitis. Como conclusión se obtiene que no existe evidencia suficiente para recomendar su uso en los pacientes ingresados. Existen algunos datos que pueden hacer pensar que la adrenalina sí es beneficiosa en comparación con el salbutamol o el placebo en los pacientes ambulatorios; sin embargo, no modifica en absoluto la tasas de ingresos ni tampoco algunos parámetros relevantes (ej: la saturación de O₂ 60 minutos tras la administración de la nebulización, a pesar de mejorar esta a los 30 minutos de la misma). Por tanto, concluye que su administración resulta controvertida, y que se requerirían más estudios que apoyaran su uso en pacientes ambulatorios [22].

El panel de expertos de la Conferencia de Consenso (2010) también tiene sus controversias. Indica que hay un predominio de los riesgos (efectos adversos, coste de la medicación y de su administración) sobre los beneficios (mejoría clínica pequeña y transitoria) en el uso de la adrenalina nebulizada. Consideran que dicho fármaco es poco eficaz para la bronquiolitis aguda, por lo que no se debería emplear de forma rutinaria. Proponen una prueba terapéutica en pacientes menores de 6 meses, bajo control clínico y monitorización de la frecuencia cardiaca, debiendo considerarse la suspensión de adrenalina si pasados 30-60 minutos no se observa mejoría. El nivel de evidencia se fundamenta en varios ensayos clínicos con limitaciones, la opinión de expertos y la experiencia clínica [8].

c) Glucocorticoides

Los glucocorticoides sistémicos (oral, intravenoso...) se prescriben con frecuencia en niños diagnosticados de bronquiolitis aguda, pero no parece existir evidencia de su beneficio en la actualidad. Esto último es lo que concluyó en la revisión realizada por la Cochraine en el año 2008 [23]. En dicha revisión, los pacientes incluidos se dividieron en dos grupos: 1) los niños ingresados durante al menos 48 horas; y 2) los pacientes ambulatorios escogidos aleatoriamente que acudían a un servicio de urgencias y que podían requerir o no el ingreso hospitalario. Un total de 1198 niños con edades comprendidas entre 0 y 30 meses de edad recibieron tratamiento con el equivalente a 0,5-10 mg/Kg de prednisona sistémica durante un periodo entre 2 y 7 días. No se encontró ningún beneficio a favor de los corticoides frente al placebo en cuanto a menor estancia hospitalaria o en los scores clínicos de gravedad en los dos grupos de pacientes estudiados. También se estudió el posible beneficio de los corticoides por subgrupos de pacientes (los menores de 12 meses de edad, los que eran positivos para VRS, los tratados con dosis de prednisona menor a 6 mg/Kg o equivalente a lo largo del proceso, y aquellos que padecían dicho episodio de dificultad respiratoria por primera vez); aunque los análisis por subgrupos eran algo limitados debido al menor número de pacientes, tampoco se hallaron diferencias en cuanto al uso de este fármaco.

No se halló diferencia significativa ni en la frecuencia respiratoria ni en la saturación de O₂ ni en el número de visitas al hospital. La evidencia disponible hasta la publicación de esta revisión de la Cochrane, por tanto, sugiere que la terapia con corticoides no es beneficiosa en esta enfermedad.

El panel de expertos en su consenso también considera que los corticoides sistémicos no son útiles en la bronquiolitis aguda. En lo referente a los corticoides orales el nivel de evidencia procede de 13 ensayos clínicos. Aunque en alguno de los ensayos de mayor calidad se obtiene algún resultado significativo (en dos casos con dexametasona [24] [25] y en uno con prednisolona [26]), hay otros ensayos en que no se objetiva dicha mejoría [27]. En general los resultados no son concluyentes. En los corticoides parenterales ocurre algo similar. La ausencia de diferencias a nivel global en los tratados con o sin corticoides parenterales apoya la ineficacia de los corticoides sistémicos para disminuir el número de ingresos hospitalarios y la duración de los mismos [8].

d) Antibióticos

Las guías de práctica clínica y estudios de revisión no recomiendan el uso de antibióticos en la bronquiolitis aguda a menos que haya sospecha de una complicación como la neumonía bacteriana u otra sobreinfección [8] [28]. Aunque existe evidencia de que la infección por VRS no predispone a la sobreinfección bacteriana se ha estimado que entre el 24,7 y el 80% de los pacientes hospitalizados por bronquiolitis VRS (+) reciben tratamiento antibiótico [29]. Sin embargo el uso rutinario de antibióticos carece de efectos beneficiosos, no solo en la bronquiolitis aguda, sino también en la neumonía por VRS [29] [30]. Por estas razones, el panel de expertos en la Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis Aguda en el 2010 ratifica la no necesidad de antibióticos en el tratamiento y además los considera como de uso inapropiado, por el claro predominio de riesgos (favoreciendo la exposición innecesaria y sus consecuencias sobre resistencias bacterianas, efectos adversos y costes) sobre beneficios (posibilidad de tratar pacientes con infección bacteriana, que son infrecuentes) [8]. El nivel de evidencia procede de cuatro ensayos de

calidad media-baja, pequeño tamaño muestral, estudios heterogéneos con alto riesgo de sesgos. Sólo uno de los ensayos encuentra diferencias significativas en menor tiempo de hospitalización y oxigenoterapia y menor número de readmisiones, pero es un estudio limitado (pérdidas de un 30% de pacientes) y escasa potencia (pequeño tamaño muestral) [31].

No existe información sobre la relación coste-beneficio de la identificación etiológica en los pacientes con bronquiolitis aguda. Aunque la identificación de VRS se ha asociado a menor uso de antibióticos, la reducción del empleo de antibióticos en los pacientes con bronquiolitis aguda está suficientemente justificada incluso en ausencia de identificación etiológica [9].

e) Suero salino hipertónico

Fisiopatológicamente, la bronquiolitis es una infección del epitelio bronquiolar que conlleva edema de las capas submucosa y adventicia de esta zona de la vía respiratoria, junto con secreción mucosa e infiltración mononuclear, así como necrosis de las células epiteliales. Estos cambios ocasionan obstrucción del flujo de la vía aérea, lo cual produce hiperinsuflación y atelectasias. El suero salino hipertónico, mediante la absorción de agua de la capa submucosa podría en teoría revertir parte de este edema [32] [33].

La evidencia actual sugiere que el suero salino al 3% nebulizado podría reducir significativamente la duración de la estancia hospitalaria, así como la gravedad de los síntomas en la bronquiolitis aguda viral [8] [34].

1.6. PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VRS

Cualquier medida preventiva sobre la infección por VRS debe tomar en consideración la epidemiología de dicha infección en la región o país en la que se pretende aplicar.

1.6.1. Prevención de la infección nosocomial por VRS

La incidencia de infección nosocomial por el VRS es del 6% en niños hospitalizados, con una variabilidad entre los diferentes hospitales que oscila entre el 2,8% y el 13% según un trabajo llevado a cabo en Canadá [35]; anteriormente, en otro trabajo llevado a cabo en un hospital de Nueva York, incluso se llegó a estimar la cifra del 20-40% en épocas de epidemia [12]. Puesto que el período de incubación del VRS es de 5 a 7 días, los síntomas de la mayoría de las infecciones nosocomiales se producen después del alta hospitalaria. Las principales medidas de prevención y tratamiento de la infección nosocomial por el VRS se exponen en la Tabla II y se explican a continuación [3]:

TABLA II: PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL POR VRS
<i>1. Programa formativo al personal asistencial.</i>
<i>2. Evitar ingresos y estancias por VRS (criterios de ingreso y de alta).</i>
<i>3. Diagnóstico precoz de la infección por VRS.</i>
<i>4. Medidas higiénicas: usar guantes; mascarillas si aparece “resfriado”; desinfectar fonendoscopios y superficies de contacto del niño.</i>
<i>5. Medidas de aislamiento: separar a los pacientes al menos 180 cm entre ellos; reagrupar a niños con infección VRS y a sus enfermeras, restricción de visitas de familiares “resfriados”.</i>

✓ Lavado de manos

Es la medida esencial para evitar la propagación del virus y debe realizarse antes de tocar a cualquier niño, tanto por el personal sanitario como por los familiares que visitan al paciente. Además de que el simple lavado con agua y jabón disminuye la transmisión del virus, la clorhexidina y los antisépticos alcohólicos son efectivos virucidas.

✓ Descontaminación de objetos y superficies

Algunos antisépticos como el alcohol y el hipoclorito sódico son eficaces en la destrucción del VRS y evitan su transmisión. Por lo tanto las superficies de trabajo, así como las incubadoras y otros elementos cercanos al paciente deben ser desinfectados adecuadamente con los productos anteriormente mencionados.

✓ Medidas de aislamiento

La separación de un paciente con infección por VRS a una distancia de 1,80 metros evita la contaminación. Pero como se ha comentado previamente el aislamiento por sí solo no es una medida efectiva, sino que es preciso combinarlo con otras, como pueden ser limitar las estancias hospitalarias lo máximo posible y evitar la visita de personas infectadas.

1.6.2. Prevención de la infección por VRS en el domicilio

Las principales medidas que se deben adoptar para evitar el contagio y la propagación del VRS son las siguientes; también se enumeran en la Tabla III [3] [10]:

- ✓ Evitar que durante los meses con mayor incidencia de infecciones por VRS (octubre – marzo) se mantenga contacto estrecho entre

los niños menores de 3 años (fiestas infantiles, reuniones familiares...).

- ✓ Evitar compartir habitación con niños menores de 3 años.
- ✓ Desinfectar los juguetes y otros utensilios habituales del lactante.
- ✓ Que las personas adultas en contacto con el niño se laven adecuadamente las manos.

TABLA III: PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN Y CONTAGIO POR VRS EN LA COMUNIDAD	
- <i>Medidas higiénicas:</i>	<ol style="list-style-type: none">1. Lavado de manos antes del contacto con niños.2. Usar pañuelos desechables.3. Limpiar superficies de juguetes habituales.4. Lavado de manos antes de cada contacto con niños.
- <i>Aislamiento de focos contagiosos</i>	<ol style="list-style-type: none">1. No compartir habitación con menores de 3 años.2. Evitar estancias en guarderías, fiestas infantiles, salas de espera (cita previa y alternar lactantes con preescolares-escolares).

1.6.3. Quimioprofilaxis

a) Vacuna

A pesar de los enormes esfuerzos no se ha logrado aún una vacuna eficaz frente al VRS. Los niños que fueron tratados en los años 60 con una vacuna de VRS inactivo sufrieron posteriormente una bronquiolitis mucho más grave que los no vacunados.

b) Anticuerpo monoclonal humanizado frente al VRS (Palivizumab)

Es un fármaco realizado con anticuerpos monoclonales anti VRS que se administra por vía intramuscular una vez al mes durante la epidemia de VRS (octubre–marzo). La dosis recomendada es de 15 mg/Kg/mes [13]. La literatura sobre palivizumab es amplia e incluye los diversos planteamientos sobre sus indicaciones, pues es un tema que siempre plantea retos al médico (en términos de eficacia, seguridad y efectividad), al paciente (en términos de satisfacción y aceptabilidad) y al gestor (en términos de eficiencia, accesibilidad y equidad). Se debería indicar de forma muy selectiva a población de alto riesgo, que es donde se detecta una tasa de ingreso más alta y mayor gravedad de la enfermedad (estimada por el porcentaje de ingresos en cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica, duración de la oxigenoterapia y tiempo de estancia). Un problema asociado para poder determinar la eficacia de cualquier fármaco es que no existe consenso respecto a los criterios de ingreso de los lactantes con bronquiolitis aguda y se detecta importante variabilidad en la práctica clínica, más a nivel interhospitalario que intrahospitalario [8].

Existen dos ensayos clínicos, uno en cada grupo de riesgo (prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional [36], y otro en cardiopatías congénitas hemodinámicamente inestables [37]) que muestran, respectivamente, una reducción del riesgo de ingreso por infección respiratoria por VRS del 55% y 44% en una escala relativa y del 5,8% y 4,4 % en términos absolutos, respectivamente (número necesario a tratar de 17 y 23, respectivamente). Sin embargo, en el primero de los dos estudios mencionados los dos únicos pacientes ingresados que fallecen están en el grupo de intervención y se constata que el palivizumab resulta menos efectivo entre los grupos de mayor riesgo (<32 semanas de edad gestacional y con displasia broncopulmonar) [36]. De forma similar, en el ensayo clínico de las cardiopatías entre los grupos de mayor riesgo (cardiopatías cianógenas) también resulta menos efectivo [37].

Aunque los dos artículos mencionados son de alta calidad y metodológicamente correctos, podrían existir algunas limitaciones que tienen relación con los criterios de selección (definición de cardiopatía hemodinámicamente significativa) y también con las medidas de efecto (el principal efecto estudiado fue el ingreso hospitalario por infección respiratoria por VRS). Considerando la ausencia de unos criterios clínicos especificados de hospitalización y la habitual heterogeneidad de esta decisión, existen dudas sobre la relevancia clínica de la medida de efecto [8]. Por todos estos datos, aunque el grupo de trabajo y el panel de expertos de la Conferencia de Consenso consideran de forma unánime que palivizumab es eficaz como tratamiento preventivo, el grado de recomendación en consonancia con la falta de consenso sobre el nivel de evidencia podría ser A o B [8].

Los beneficios del palivizumab parecen merecer la pena frente a los perjuicios (no diferencias significativas en los efectos adversos), pero la principal limitación para el uso generalizado del palivizumab es su precio elevado, motivo por el cual es necesario restringir su uso [3].

En 2010 se publicaron en Anales de Pediatría las recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación [38]. La sociedad española de Neonatología considera que, de acuerdo con la evidencia científica, sería recomendable la profilaxis con dicho fármaco en los casos siguientes:

- ✓ Cuando existen “2 factores mayores”: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación o nacer en las 10 primeras semanas de la misma; y tener al menos un hermano en edad escolar o de guardería o acudir a la misma.
- ✓ Cuando existe “1 factor mayor y 2 menores”, siendo los menores: antecedente de tabaquismo materno en la madre durante la gestación, y ser varón.

El panel de expertos de la Conferencia de Consenso no ha alcanzado un consenso sobre los grupos de riesgo en los que palivizumab podría ser efectivo

en cuanto al coste, debido a la discrepancia en los estudios de evaluación económica. Las opciones propuesta serían: 1) una más restrictiva, limitada a prematuros de 23-32 semanas de edad gestacional con enfermedad pulmonar crónica (EPC) o sin EPC pero con múltiples factores de riesgo; y 2) otra más amplia (vinculada a la aceptación de todas las asunciones), que contemplaría: prematuros (32 semanas de gestación con edad de hasta 6 meses o 28 semanas de gestación con edad de hasta 12 meses al inicio de la estación del VRS), o con EPC activa (hasta 2 años de edad) y prematuros de 32-35 semanas de gestación (hasta 6 meses de edad) con dos factores de riesgo: edad < 3 meses en la estación y hermanos y/o asistencia a guardería [8]. Tampoco se ha alcanzado un consenso sobre el grupo de niños con cardiopatía congénita en los que la inmunoprofilaxis con palivizumab podría ser efectiva en cuanto al coste. No obstante se ha considerado que su uso podría ser eficiente en < 2 años con cardiopatía congénita (no corregida o con intervención paliativa) con alteración hemodinámica significativa, en tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar moderada o cardiopatías cianógenas [8].

Si no se tuviera en cuenta el coste en sí del fármaco, su administración se podría extender a un grupo de niños más amplio (teniendo en cuenta otros factores de riesgo para sufrir hospitalización por VRS), como se indica en la Guía de Práctica Clínica sobre la bronquiolitis aguda del Hospital Sant Joan de Déu, del 2010 [39].

2. TABAQUISMO

2.1. ORIGEN Y DISTRIBUCIÓN DE LA PLANTA DE TABACO

Desde el punto de vista botánico, la familia Solanaceae agrupa al género *Nicotiana*, que incluye a 60 especies, muchas de las cuales son normalmente identificadas como tabaco. Sin embargo, sólo dos de ellas se utilizan en la fabricación de productos comerciales: *N. rustica* (tabaco silvestre) y *N. tabacum* (tabaco cultivado).

La planta *Nicotiana tabacum*, cuyo producto para ser consumido o utilizado es la hoja curada, es la especie principal en la producción de tabaco con fines comerciales. Tuvo su origen en América Central y se consumía antes de la era cristiana. Así lo confirma una escultura de piedra encontrada en México (“El hombre Viejo” de Palenque, 600 años antes de Cristo). Realmente la historia del tabaco data de 1492 con la llegada de Cristóbal Colón a las playas de San Salvador y la entrega de hojas secas de tabaco por los nativos. Posteriormente el tabaco fue distribuido al nuevo mundo, cultivándose en América del Norte y del Sur. Los españoles iniciaron el cultivo del tabaco en Haití en 1531, y más tarde en Cuba, Guayanas y Brasil, introduciéndose en Europa, Asia y África durante la segunda mitad del siglo XVI [40] [41].

2.2. PATOLOGIA INFANTIL Y CONSUMO DE TABACO. GENERALIDADES

A nivel conceptual se puede denominar al niño fumador pasivo como aquel que de forma involuntaria inhala el humo del tabaco existente en espacios cerrados y que procede de la contaminación ambiental producida por las personas fumadoras. Cuando este hecho se mantiene en el tiempo se habla de tabaquismo pasivo infantil, lo cual puede conllevar o predisponer a distintas enfermedades [41].

La patología infantil secundaria al humo del tabaco se debe básicamente a tres situaciones:

- ✓ A la exposición del humo del tabaco ambiental en el niño.
- ✓ Al consumo de tabaco por parte de la madre durante el embarazo o bien a que ésta sea fumadora pasiva durante el mismo.
- ✓ La derivada del consumo activo de tabaco en la adolescencia.

Existen varios factores que determinan la relación del niño con el consumo de tabaco (voluntario o involuntario) en la edad de la vida comprendida entre el nacimiento y los 16 años. Los más relevantes son tener padres o hermanos mayores fumadores, que el grupo de amigos lo sea, la publicidad directa o indirecta sobre el tabaco, las promociones y los patrocinios de marcas de cigarrillos, entre otros. El inicio del consumo de tabaco se produce en la mayoría de los casos al final de la edad pediátrica (el 82% de los fumadores se inicia antes de los 16 años). Aunque el tiempo y la intensidad del consumo activo a esta edad no son de gran consideración, sí se derivan problemas de dicho consumo, como por ejemplo las reagudizaciones de patología respiratoria previa, la mayor frecuencia de procesos gripales y su resolución más dificultosa, las alteraciones psicológicas, estéticas y económicas, el incremento del riesgo de cáncer, la disminución del rendimiento deportivo, y sobre todo el peligro que supone la iniciación en el consumo de otras drogas [41].

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la inmensa mayoría de los fumadores empiezan a serlo antes de los 25 años, a menudo en la niñez o la adolescencia. La cantidad de niños y jóvenes que adquieren el hábito de fumar oscila entre 14 000 y 15 000 al día en el conjunto de los países de ingreso alto. En cuanto a los países de ingreso medio y bajo, las cifras varían entre 68 000 y 84 000. Ello significa que, cada día, entre 82000 y 99 000 jóvenes comienzan a fumar y corren un alto riesgo de hacerse adictos a la nicotina en todo el mundo [42].

Los estudios apuntan a que aproximadamente 700 millones de niños (es decir, el 40% de la población infantil mundial) están expuestos al humo de tabaco en sus hogares, ya sea porque fumen uno o ambos progenitores, algún hermano mayor, otro familiar que viva en casa o bien la persona encargada de su cuidado. La exposición pasiva viene determinada por diversos factores. Influyen en gran medida la conducta de la familia (si fuman en presencia del niño, si se fuma más los fines de semana...), la clase social (a menor clase social mayor contacto tabáquico), el nivel de estudios de los padres (más exposición a menor nivel de estudios), la situación laboral (mayor exposición con el desempleo) y las características de la vivienda (aireación, superficie, número de habitaciones, la existencia de jardín o patio...) [43].

Hay que considerar varios aspectos que diferencian a los fumadores pasivos infantiles de los fumadores pasivos adultos. Entre ellos destaca la necesidad de los niños de vivir con sus padres, tutores o personas responsables de su cuidado, la sumisión en cuanto a la decisión de las condiciones del hábitat, la predisposición natural a padecer mayor número de infecciones respiratorias (propias de la primera infancia y la estancia en guarderías, donde los contagios son más frecuentes). Por otra parte, a nivel fisiológico, en los recién nacidos y lactantes el número de respiraciones por minuto es superior que en los adultos, lo que conlleva a que en las mismas condiciones los niños inhalen con más frecuencia el humo del tabaco ambiental. Y es necesario mencionar también la inmadurez inmunitaria y defensiva propia del niño, por lo que la exposición tabáquica en esta edad de la vida tiene aún más riesgo [44].

2.3. COMPOSICIÓN DEL TABACO

El humo que procede de la combustión del tabaco y el humo exhalado en el aire configuran la corriente secundaria o humo de tabaco ambiental, el cual es parecido al de la corriente principal (humo inhalado directamente del cigarrillo). Está compuesto por una mezcla compleja de la cual se han aislado más de 5000 productos, destacando algunas sustancias que son capaces de producir efectos tóxicos: citotóxicos, mutágenos, cilio-tóxicos, antigénicos y sustancias proinflamatorias. Cuantitativamente la corriente secundaria tiene un contenido tres veces superior de monóxido de carbono, nicotina, benzopireno, fenoles y polonio-210, cinco veces mayor en cadmio (agente productor de cáncer en personas y en animales), diez veces más de acroleínas (ciliotóxico) y cien veces más de amoníaco y mercurio. Otras sustancias importantes también son el cianhídrico, dióxido de azufre y formaldehído, todos ellos tóxicos sistémicos [41] [45]. En la Tabla IV se enumeran los componentes del tabaco.

TABLA IV: COMPONENTES CONOCIDOS DE LA HOJA DEL TABACO	
1.	Agua
2.	Materia seca <ul style="list-style-type: none">• Compuestos orgánicos<ul style="list-style-type: none">▪ Nitrogenados<ul style="list-style-type: none">○ Aminoácidos○ Amoníaco○ Proteínas○ Alcaloides▪ No nitrogenados<ul style="list-style-type: none">○ Hidratos de carbono○ Pectinas○ Resinas○ Glucósidos○ Aceites etéricos○ Ácidos grasos○ Polifenoles○ Sustancias aromáticas• Compuestos inorgánicos

2.3.1. Nicotina

La nicotina es el componente del tabaco más conocido, por lo tanto merece una mención especial. Es uno de los pocos alcaloides no oxigenados, y su fórmula química es $C_5H_4N-CH(CH_2)_3NHC_3$. Es incolora, oleaginosa, volátil y muy alcalina. En contacto con el aire toma una coloración marronácea. Es responsable en gran medida del sabor característico del tabaco y la causante directa de la dependencia que produce.

Durante la combustión del cigarrillo la nicotina se distribuye de la siguiente forma: el 15% del total pasa sin sufrir alteración a la fase de partículas de la corriente principal; casi el 40% forma parte de la corriente secundaria; un 20% queda depositado en el extremo distal del cigarrillo, y la cantidad restante se degrada en distintos productos de combustión.

La absorción de la nicotina del humo es muy intensa y rápida. El 90% de ella es capaz de llegar a la circulación sistémica. La nicotina destaca por su rapidez en distribuirse por todo el organismo. En apenas siete segundos llega al cerebro y en menos de medio minuto consigue llegar a las partes más distales de las extremidades inferiores. Esto es la base de la gran capacidad adictiva: el máximo efecto en el menor tiempo. No existe una acumulación significativa de la nicotina. En un individuo con dependencia física la necesidad de mantener un nivel efectivo en la sangre le obliga a ser más adicto a fumar cuanto menor es la concentración de nicotina en el tabaco.

Se metaboliza principalmente en el hígado por un proceso oxidativo y en menor medida en el riñón y en el pulmón. Su metabolito más importante es la cotinina, que aparece en sangre en pocos minutos. Es fácilmente detectable en sangre, saliva y orina de fumadores activos y pasivos, lo que hace de él un buen marcador biológico del tabaquismo. Otros metabolitos son la nornicotina, nicotina-1'-N-óxido y dimetilnicotina [46] [41].

La cuantificación de la cotinina no deja lugar a dudas sobre la absorción de nicotina y resto de componentes del humo de tabaco ambiente. Se ha encontrado un aumento de cotinina en la sangre de cordón en recién nacidos

cuyas madres habían fumado activamente durante todo el embarazo, en comparación con los hijos de madres no fumadoras, fumadoras pasivas o fumadoras durante únicamente el primer trimestre de gestación [47].

Respecto a la vida media de la cotinina es conveniente destacar que los niños son mucho más susceptibles a los componentes derivados del humo del tabaco, ya que estos tienen una vida media superior en el organismo infantil. Así, mientras que la cotinina está presente de manera sustancial entre 20 y 40 horas en los tejidos de un adulto (pelo, uñas, líquido amniótico, leche materna, mucosidades del cuello del útero, plasma, saliva, orina...), en el organismo de un recién nacido permanece unas 65 horas (60 en el caso de los menores de 18 meses y unas 45 horas en los mayores de dos años). En relación con esto es interesante recordar que diversos alimentos como los vegetales de la familia Solanaceae (patatas, tomates, berenjenas, etc.) contienen nicotina, al igual que se puede encontrar en el té [41].

2.3.2. Monóxido de carbono

En cuanto al monóxido de carbono, para su medición mediante cooxímetro se necesita la colaboración activa del niño, lo cual no es posible en todas las ocasiones.

Esta sustancia tiene una vida media corta, menor que la cotinina, por lo que podría usarse en los fumadores para saber si continúa fumando o está en periodo de abstinencia desde hace unas horas.

Otra sustancia que también puede cuantificarse es el tiocianato (catabolito del cianuro de hidrógeno) [41] [48] [49].

2.4. SÍNDROME TABÁQUICO FETAL

El porcentaje de embarazadas fumadoras en España oscila entre el 50% y el 60% sobre todo en el primer trimestre de gestación, siendo sus características preferentes: mujer joven con bajo nivel cultural, no primigesta y ama de casa. En caso de tabaquismo (ya sea activo o pasivo) se empiezan a producir ya durante el embarazo las primeras noxas en el feto (tanto por la nicotina, como por el monóxido de carbono y los diferentes alquitranes). La nicotina produce vasoconstricción de los vasos placentarios, lo cual lleva a la reducción del flujo sanguíneo intervilloso e incremento de la tensión arterial en la madre. El monóxido de carbono, a su vez, es el causante del incremento de la carboxihemoglobina, lo cual produce hipoxia fetal crónica. Además se sabe que ciertos cancerígenos del humo del tabaco tienen capacidad para activar procarcinógenos o mutágenos en el feto y en el tejido placentario humano [50] [51].

Todas estas alteraciones conllevan al *síndrome tabáquico fetal*. Las características de este síndrome se especifican en los puntos siguientes.

2.4.1. Reducción del peso al nacimiento

Se aprecia una relación directamente proporcional entre el número de cigarrillos/día y la disminución del peso al nacimiento. Los recién nacidos de madres fumadoras de más de 10-15 cigarrillos/día nacen con un peso de 200-250 gramos menos que los hijos de madres no fumadoras, si bien estas cifras pueden cambiar ligeramente según el estudio. La disminución en el peso se debe a la hipoxia mantenida por la disminución del flujo útero-placentario y a la disminución en el aporte de nutrientes; también podría deberse al aumento de la carboxihemoglobina con la consiguiente poliglobulia y a las alteraciones vasculares y fenómenos tromboembólicos de la placenta. Además se sabe que el problema es más llamativo cuando la embarazada fuma durante el tercer trimestre, y, del mismo modo, si cesa el consumo antes del 4º mes la repercusión es mucho menor [52] [53] [54] [55].

En cuanto a la talla al nacimiento también se ha objetivado su disminución en los recién nacidos de madres fumadoras frente a los de no fumadoras en diversos trabajos [52] [54]. Por ejemplo, Sánchez-Zamorano et al realizaron un estudio y obtuvieron que los hijos nacidos de madres que habían fumado durante su embarazo medían 0,79 cm menos (IC 95%: -1,5 cm- -0,1 cm) en comparación con los hijos de mujeres que refirieron no haber fumado durante el embarazo [52].

2.4.2. Alteraciones endocrinológicas

En recién nacidos de gestantes fumadoras se ha descrito el aumento significativo de prolactina, de hormona de crecimiento y del factor de crecimiento insulina-like en sangre de cordón y en sangre periférica frente a los hijos de las no fumadoras [56].

También se ha atribuido un riesgo mayor de desarrollo de diabetes gestacional a las mujeres que durante el embarazo fuman, probablemente por el efecto hiperglucemiante del tabaco [57].

2.4.3. Inicio de carcinogénesis

La activación metabólica de alguna de las más de 40 sustancias cancerígenas que están presentes en el tabaco puede iniciar sus efectos durante el embarazo. El riesgo de desarrollar cáncer asociado al tabaquismo pasivo o activo está determinado por el balance entre la activación metabólica y la detoxificación de los genes implicados en la carcinogénesis. Muchos estudios relacionan el aumento de la incidencia del cáncer en la infancia con el tabaquismo del padre previo al embarazo [58] [59], con el tabaquismo activo de la madre [60], el tabaquismo durante los embarazos de las generaciones anteriores [61], o la exposición postnatal al humo del tabaco [59]. Especialmente parecen tener mayor relación los tumores cerebrales, algunas formas de leucemia y linfoma, y el tumor de Wilms [62] [63]. Sin embargo, es

un tema controvertido, y otros trabajos no encuentran las asociaciones mencionadas previamente [64] [65] [66] [67]. A pesar de todo, se puede decir que tanto el feto como el recién nacido pueden ser especialmente susceptibles a la agresión carcinogénica, ya que la mayoría de los agentes cancerígenos atraviesan la placenta y afectarían de forma directa al feto.

2.4.4. Alteración de la función pulmonar

El tabaquismo pasivo en el feto impide el correcto desarrollo de las vías aéreas y altera las propiedades elásticas del pulmón. También reduce el flujo espiratorio máximo. Es probable que el daño producido durante periodos críticos del desarrollo embriológico sea capaz de alterar permanentemente la estructura y la función pulmonar o bien sus propiedades inmunológicas [68]. Además el tabaquismo materno durante el embarazo parece aumentar el riesgo de desarrollar sibilancias y asma en la edad preescolar, incluso en niños no expuestos al tabaco tras el nacimiento [69].

2.4.5. Complicaciones obstétricas frecuentes

Como ejemplo de complicación obstétrica es preciso mencionar los abortos espontáneos, que se producen un 27% más en fumadoras que en no fumadoras, independientemente de la edad de la madre, del nivel socioeconómico, la edad gestacional, la existencia de abortos previos, el consumo de drogas, etc. Del mismo modo, también hay mayor incidencia de otras patologías, como el embarazo ectópico, el desprendimiento de placenta o la placenta previa, los partos prematuros, el retraso de crecimiento intrauterino y la rotura prematura de membranas [70] [71]. También se ha observado hipercoagulabilidad, incremento de los triglicéridos y disminución en el nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) [41].

2.4.6. Aumento de la mortalidad perinatal

Hay estudios que encuentran relación entre el consumo tabáquico y la mortalidad fetal e infantil perinatal [72] [73].

2.5. SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE Y TABAQUISMO PASIVO

El Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) se puede definir como la muerte repentina e inesperada de cualquier niño menor de un año de edad que después de una valoración individualizada del caso permanece inexplicable; esta incluye la revisión de la historia clínica, un estudio necrópsico detallado, la inspección del lugar donde se produjo la muerte y el conocimiento de las circunstancias que la rodearon [74].

Se presenta con una incidencia de 2/1000 recién nacido vivos. Es más frecuente en el sexo masculino y la edad de máxima incidencia es entre el primero y el quinto mes de vida. Existen varios factores que influyen en la incidencia, entre los que se encuentran los siguientes: el peso al nacimiento, si el embarazo es gemelar (más riesgo para el segundo gemelo), la posición para dormir, el tipo de colchón, la temperatura ambiental, los antecedentes familiares de asma, de hipoventilación central o de trastornos de conducción cardíaca. Entre los factores familiares que aumentan el riesgo el más importante es el consumo de tabaco durante y después del embarazo; otros son la multiparidad, la edad de la madre (menor de dieciséis años), abortos previos, drogadicción y nivel socioeconómico bajo. El tabaquismo materno así como si fuma el padre u otros convivientes es un importantísimo factor de riesgo, multiplicándose por cinco las posibilidades de padecer SMSL si el consumo de cigarrillos es de diez o superior ([74] [75] [76]).

En los estudios necrópsicos se han encontrado pequeñas alteraciones no patognomónicas pero sí características, como es la presencia de petequias intratorácicas. Muchos de los hallazgos tienen relación con hipoxia crónica, como la hipertrofia del músculo liso de las pequeñas arteriolas pulmonares, la hipertrofia del ventrículo derecho, el aumento de la grasa parda alrededor de las glándulas suprarrenales, etc. En un estudio se ha podido encontrar un marcador en LCR, el factor de crecimiento vascular, muy sensible ante los cambios de pO_2 tisular, que se encuentra francamente elevado en los lactantes con SMSL [77]. Esto lo que indica es que la hipoxia es un hecho frecuente que precede a la muerte de estos lactantes. Además estos niños pueden presentar

múltiples alteraciones de estructuras nerviosas relacionadas con la respiración (proliferación astrogial del núcleo ambiguo y núcleo motor dorsal del vago, menor número de fibras mielínicas y retraso en la formación de sinapsis en el tronco cerebral). En los lactantes predomina el sueño REM, en que el tono muscular está disminuido, siendo más fácil el colapso de las vías respiratorias en los esfuerzos inspiratorios [41].

En los hijos cuyas madres han fumado durante el embarazo el umbral para despertarse es más alto ante estímulos acústicos y en caso de apneas obstructivas durante el sueño. También se despiertan con más dificultad cuando son sometidos a hipoxia o hipercapnia. Se sabe que la exposición a la nicotina durante el embarazo influye en el desarrollo de las regiones del tronco cerebral asociadas con la regulación del despertar y con la regulación cardiorrespiratoria, de manera que estos niños pueden asociar una disfunción madurativa transitoria o permanente de su capacidad para responder a estímulos normales o nocivos. A todo lo anterior hay que sumar las constantes obstrucciones del árbol respiratorio que produce el humo de tabaco inhalado al actuar como irritante inespecífico y secretor de moco [41].

El tabaquismo pasivo es difícil de cuantificar. Sin embargo, hay trabajos que encuentran una correlación positiva significativa entre el tabaquismo de los padres y la cotinina urinaria de los niños. Al ser la medición de cotinina en orina una prueba sensible, fiable y no invasiva, su realización podría ser aceptada por las familias, y su resultado convencer a los padres a moderar o abandonar el hábito tabáquico en beneficio de sus hijos [78].

2.6. PATOLOGÍA DIGESTIVA-NUTRICIONAL EN LA INFANCIA ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO

La nicotina libera sustancias a nivel cerebral con un marcado componente anorexígeno como son la dopamina, noradrenalina y serotonina, las cuales son capaces de inhibir el centro del apetito. Además, la nicotina a nivel digestivo produce un aumento de la acidez gástrica, favorece la infección del *Helicobacter pylori* e incrementa en cierta forma el reflujo duodeno-gástrico. Si el tabaquismo pasivo del niño es muy intenso, estas circunstancias podrían entorpecer su correcta alimentación, más aún si el lactante padece alguna patología digestiva como puede ser el reflujo gastroesofágico (bastante frecuente en la etapa de la lactancia). El tabaquismo se ha asociado también con otras disfunciones gastrointestinales, incluyendo esofagitis y cólicos del lactante [79].

La hipoxia crónica que padece el feto de madre fumadora (activa o pasiva) condiciona ya desde el embarazo un menor aporte de nutrientes para el adecuado crecimiento del futuro recién nacido. Asimismo, durante la lactancia, el humo del tabaco produce hipoxia y vasoconstricción, que impiden una correcta secreción láctea y por tanto una alimentación adecuada del recién nacido. De hecho, las madres fumadoras que deciden alimentar a su hijo con lactancia materna lo abandonan antes que las no fumadoras.

Otros aspectos también son influyentes y determinantes en la nutrición del niño como son los derivados de la patología ORL recurrente: otitis media secretora, rinitis, sinusitis, adenoiditis, etc. La irritación constante de la nariz conlleva una anosmia parcial y obstrucción de la vía aérea superior a la vez que rinorrea y estornudos. Las otitis aumentan el dolor al succionar por lo que limitan el aporte; las adenoides hipertróficas impiden la correcta coordinación-respiración-deglución, imprescindible en esta época de la vida con el peligro de atragantamiento. Del mismo modo, el humo del tabaco también produce irritación sensorial en la garganta con picazón, tos y dolor. La alteración de sensibilidad conlleva entre otras alteraciones a una dificultad y pérdida de interés por la comida [45].

También hay estudios publicados que relacionan el tabaquismo y la estenosis hipertrófica de píloro del recién nacido [80]. Además, se ha relacionado el tabaco con la enfermedad inflamatoria intestinal, concretamente con la enfermedad de Crohn.

2.7. PATOLOGÍA OTORRINOLARINGOLÓGICA EN LA INFANCIA ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO

Las enfermedades otorrinolaringológicas constituyen el grupo de patologías más frecuentes en la primera infancia y uno de los motivos principales de consulta en Pediatría. Los niños expuestos al tabaco tienen mayor afectación a este nivel que los no expuestos (hasta 70% más). La patología prevalente abarca: rinitis, sinusitis, amigdalitis, otitis media secretora, faringitis, laringitis, epistaxis, adenoiditis, hipertrofia amigdalar y síndrome de apnea obstructiva del sueño [41].

2.8. PATOLOGÍA BRONCOPULMONAR EN LA INFANCIA ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO

Se conocen con certeza los perjuicios que ocasiona el humo del tabaco en el árbol respiratorio (cambios de la estructura anatómica, funcional, a nivel inmunológico...). Las alteraciones más destacadas son las siguientes: hiperproducción de moco, ciliostasis, alteración del clearance mucociliar, hiperreactividad bronquial, mayor número de reagudizaciones asmáticas, predisposición a infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*...

Durante la vida intrauterina, el feto de madre gestante fumadora puede empezar a padecer alteraciones en el desarrollo de las vías respiratorias con transformación de la función de las pequeñas vías aéreas pulmonares, incremento de la hiperreactividad bronquial, y permanente predisposición a padecer sibilantes ya sea en relación con las infecciones respiratorias u otros procesos inflamatorios subsidiarios de obstrucción de la vía aérea. También se ha sugerido una posible modificación de la elastina del pulmón en desarrollo, disminuyendo ésta y provocando cambios estructurales que podrían ser permanentes. Se ha asociado el ser hijo de padres fumadores con más infecciones respiratorias (bronquiolitis, bronquitis y neumonías) que los hijos de padres no fumadores [81] [82]. También se produce una mayor incidencia de exacerbaciones de bronquitis y otras neumopatías crónicas (fibrosis quística, asma bronquial, etc.) y visitas al pediatra. Igualmente los hijos de padres fumadores son frecuentes consumidores de medicación “anticatarral” (mucolíticos, expectorantes, descongestivos, broncodilatadores, etc.) y usuarios de los servicios de urgencias [83].

Es interesante tener en cuenta que algunos artículos dan a entender que la madre fumadora es más dañina que el padre fumador al valorar la patología broncopulmonar en los niños. Teniendo en cuenta que generalmente es la madre la que pasa más tiempo con el recién nacido, lo que sugieren es que el contacto directo y la duración de la exposición al humo tabáquico constituyen factores importantes en el desarrollo de enfermedades respiratorias [84].

En los adolescentes fumadores se ha comprobado que existe una disminución de la capacidad vital forzada (CVF), del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), de la relación entre FEV1/CVF, del pico flujo espiratorio y del flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% (FEF 25-75%) con respecto a los no fumadores [41].

2.9. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO

Las acciones del tabaco en el sistema cardiovascular van a depender principalmente de la nicotina, el monóxido de carbono y el cadmio. En la infancia la morbilidad y la mortalidad producida por el humo del tabaco en relación con los problemas cardiovasculares es prácticamente inexistente, aunque es cierto que ya desde la infancia se inician las primeras alteraciones anatomofuncionales, que en la vida adulta es cuando se pueden hacer patentes (ver tabla V).

Los trabajos sobre el perfil lipídico de los niños expuestos al humo del tabaco ponen de manifiesto la reducción del colesterol ligado a las proteínas de alta densidad (HDL), el aumento del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y niveles elevados de colesterol total, lo que configura una situación más aterogénica [85] [86]. Hay publicaciones que obtienen que el tabaquismo materno durante el embarazo sería un factor de riesgo en sí mismo debido a que reduciría los niveles de colesterol HDL [87] [88].

TABLA V: EFECTOS DEL TABACO SOBRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Tensión Arterial	↑ tensión arterial y peor control. Más hipertensión arterial maligna e hipertensión renovascular. Peor respuesta a betabloqueantes.
Lípidos	↑ colesterol total, LDL, ácidos grasos y triglicéridos. ↓HDL.
Coagulación	↑ fibrinógeno, viscosidad, hematocrito, leucocitos y agregabilidad plaquetaria.
Accidentes vasculares	> probabilidad de infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar y accidente cerebro vascular.
Alteraciones metabólicas	> probabilidad de intolerancia a hidratos de carbono.

2.10. PATOLOGÍA ONCOLÓGICA ASOCIADA AL HUMO DEL TABACO EN LA INFANCIA

El humo de tabaco ambiental contiene distintos tipos de carcinógenos. De mayor importancia son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (como los benzopirenos), las nitrosamidas específicas del tabaco como el N-nitrosornicotina, las aminas aromáticas como el 4-aminobifenil y la 2-naftilamina, el radionucleótido polonio-210 y otros compuestos orgánicos como el benceno y cloruro de vinilo. El contacto con el humo del tabaco ambiental durante los primeros años de vida, está presidido por la inmadurez fisiológica de los sistemas enzimáticos, que a su vez reducen los sistemas de detoxificación, con el aumento de riesgo de patología tumoral a otras edades.

El riesgo de desarrollar cáncer ya sea en fumadores activos o pasivos viene determinado por la alteración del equilibrio entre la activación de sustancias cancerígenas (mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumores) y la detoxificación de dichas sustancias. Durante el embarazo las sustancias cancerígenas atraviesan la placenta afectando al feto, encontrándose mayores concentraciones de estas en el feto que en la madre (por la mayor afinidad de la hemoglobina fetal por dichas sustancias cancerígenas, en comparación con la hemoglobina del adulto). Incluso algunos estudios sugieren que el riesgo se puede producir a nivel preconcepcional, con alteración a nivel de espermatozoides y ovocitos [89].

La susceptibilidad a los carcinógenos viene genéticamente determinada, pudiendo ser una persona de diez a cientos de veces más susceptible que otra, por lo que no existe un umbral cierto de peligrosidad. El humo de tabaco ambiental se ha implicado en distintos procesos neoplásicos en niños con tabaquismo pasivo: leucemias agudas, tumores intracraneales, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma óseo y partes blandas y linfomas [62] [63].

2.11. DIFERENTES NIVELES DE ACTUACIÓN EN PEDIATRÍA PARA LA PREVENCIÓN DEL TABAQUISMO Y SU PATOLOGÍA ASOCIADA

El ejercicio de la profesión lleva implícito, además de los conocimientos oportunos, un estilo de vida acorde con el desempeño diario de nuestra labor. En cierta forma, el facultativo es un modelo en el que muchas personas buscan una forma de vida más saludable. Los pediatras, ya sea en los centros de salud o en los hospitales, podemos tener gran relevancia a la hora de evitar el consumo de tabaco [90] [91].

2.11.1. Embarazo

La colaboración conjunta de ginecólogos y matronas es fundamental para controlar el tabaquismo en esta etapa. El mero hecho del conocimiento del embarazo en una mujer fumadora supone un cambio de mentalidad que facilita el abandono del tabaco. En estos casos es donde se hace más necesaria la intervención sanitaria con los futuros padres. Desde el breve consejo hasta el tratamiento farmacológico y/o psicológico existen muchas posibilidades para intentar solucionar la adicción al tabaco. El objetivo final es que el abandono de este hábito sea definitivo y no solo transitorio.

2.11.2. Atención Primaria

Es un lugar ideal para el consejo sobre el abandono del hábito tabáquico debido al considerable volumen asistencial de los centros de salud y el predominio de patología respiratoria en los niños. Cualquier proceso respiratorio, otorrinolaringológico, falta de apetito, sucesivos embarazos de la madre... debe incitar a preguntar e investigar sobre el consumo de tabaco en la familia. Además las consultas de revisión del niño sano son también un momento idóneo para historiar a los padres a este respecto y aconsejar el

abandono de este vicio por los aspectos perjudiciales que conlleva para el niño convivir con personas fumadoras [90].

2.11.3. Hospitalizaciones

Cualquier ingreso de un niño, así como el mismo nacimiento de un hijo son momentos idóneos para realizar propuestas de abandono del tabaco. Son momentos clave para explicar y aconsejar a los padres la importancia de los hábitos saludables, así como para recordar, reforzar y/o mantener la abstinencia en caso de que no sean fumadores [92]. Un motivo por el que los padres abandonan el consumo de tabaco es el de intentar dar un ejemplo a los hijos. De hecho, si abandonan el tabaco cuando los niños todavía tienen pocos años, parece menos probable que los hijos fumen en la adolescencia [93].

2.11.4. Adolescencia

La adolescencia es la edad pediátrica en la que menos se acude a consulta. También resulta complicado tratar el tema del tabaco a esta edad. Sin embargo, es preciso hacerlo, insistiendo en los efectos perjudiciales a nivel de la salud, a nivel estético (peor olor personal, coloración de dedos y dientes, envejecimiento prematuro...) y a nivel económico (es interesante recordarles el precio del tabaco, el gasto que esto supone al mes y/o al año...). Todos estos consejos sería conveniente darlos hacia los 9-10 años, puesto que años después curiosamente tienen una idea menos real de los problemas que conlleva el hecho de fumar [94].

2.11.5. Ámbito escolar

A veces el pediatra, en función de su interés personal, puede irrumpir también en otros ámbitos, como el colegio o el instituto. Por ejemplo, puede actuar activamente en la creación de “escuelas de padres” para la educación

de los hijos, realizar intervenciones preventivas con los propios alumnos para intentar crear una actitud crítica hacia el tabaco, e incluso realizar programas de deshabituación si fuera necesario [95].

3. LACTANCIA MATERNA

3.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La lactancia materna no es únicamente un acto instintivo entre el recién nacido y su madre, sino que puede considerarse una actividad cultural que se ha ido transmitiendo generación tras generación a lo largo del tiempo. Sin embargo las guerras de finales del siglo XIX y principios del XX provocaron la muerte de miles de personas, incluidas multitud de madres lactantes. Esto conllevó una gran orfandad y por consiguiente la necesidad de crear sustitutos en la alimentación de estos niños. Otros factores contribuyentes a la lactancia artificial como método principal de alimentación de los bebés han sido y siguen siendo algunos de los siguientes: la incorporación de la mujer al mundo laboral, las mejoras tecnológicas en materia de alimentación, la publicidad y el desconocimiento por parte de los profesionales de los beneficios de la lactancia materna [14]. Debido a todas estas causas, en los años 70 se produjo una gran disminución de las tasas de lactancia materna. Por ello diferentes organizaciones a nivel mundial, como la OMS y UNICEF, llevaron a cabo iniciativas para su promoción (esto será desarrollado en un apartado posterior).

3.2. CONCEPTOS

3.2.1. Leche de mujer

La leche humana es un fluido biológico complejo que contiene proteínas, nitrógeno no proteico, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas hidrosolubles, minerales, iones, y células, y que presenta una serie de ventajas nutricionales que superan las de la leche de vaca para la alimentación del niño en los primeros meses de vida.

En cuanto a la composición, la leche de mujer es un líquido dinámico que cambia cronológicamente con la edad del niño lactante, pudiéndose diferenciar los siguientes tipos de leche [14] [96] [97]:

- ✓ Calostro: leche que se produce durante la última parte del embarazo y hasta el 4º-6º día del puerperio. Tiene un color amarillento y espeso de alta densidad y escaso volumen. El calostro tiene menos contenido energético, lactosa, lípidos, glucosa, urea, vitaminas hidrosolubles y nucleótidos que la leche madura. Sin embargo, contiene más proteínas, ácido siálico, vitaminas liposolubles E, A, K y carotenos que la leche que la mujer producirá en etapas posteriores. También posee gran cantidad de Ig A secretora, lactoferrina, oligosacáridos, factor de crecimiento intestinal y minerales. El calostro está adaptado a las necesidades específicas del neonato puesto que los riñones inmaduros no pueden manejar grandes cantidades de líquidos y además facilita la evacuación de meconio, evitando la hiperbilirrubinemia neonatal. Su función principal es la de proporcionar al niño los nutrientes que necesita para el crecimiento, protegerle de los gérmenes ambientales y favorecer la maduración del sistema defensivo del recién nacido. La cantidad total de calostro secretado al día es de 10 a 40 ml.
- ✓ Leche de transición: desde el 4º al 15º día de vida del recién nacido. Entre el 4º-6º día se produce un aumento brusco en la

producción de leche (“subida de la leche”), que sigue posteriormente aumentando hasta alcanzar un volumen de 600-700 ml al día entre los 15 y 30 días postparto. Esta leche tiene una composición intermedia entre el calostro y la leche madura, y va variando día a día hasta alcanzar la composición de esta última. En su composición disminuye la cantidad de lgs y aumentan los lípidos, la lactosa, y las vitaminas lipo e hidrosolubles.

- ✓ Leche madura: posee gran variedad de componentes nutritivos y no nutritivos (ver apartado “Composición de la leche humana madura”). El volumen promedio de leche madura producida por una mujer es de 700-900 ml/día durante los 6 primeros meses postparto. Esta leche tiene un contenido energético mayor (700 Kcal/litro). El 80% es agua, con un contenido proteico de 0,9-1,2 g/dl, menor que la leche de vaca (3,5 g/dl).

Con respecto a la cantidad de leche de mujer en la alimentación del lactante, la OMS ha definido los tipos de lactancia siguientes [96] [97] [98] [99]:

- ✓ Lactancia materna exclusiva: no se ofrece al lactante ningún otro alimento ni bebida (tampoco agua), por lo menos durante los primeros cuatro a seis meses de vida. Se permite que el lactante reciba gotas de hierro, vitaminas u otro medicamento necesario.
- ✓ Lactancia materna predominante: significa que la fuente principal de nutrientes es la leche humana pero el lactante recibe también agua o bebidas a base de agua (agua endulzada, té o infusiones), jugos de frutas o electrolitos orales.
- ✓ Lactancia materna parcial: se ofrece al menos un biberón con algún sucedáneo de la leche materna. Esta a su vez se divide en tres categorías: a) alta, más del 80% es leche materna, b) mediana, 20 a 80% de los alimentos es leche materna y c) baja, menos del 20% es leche materna.

- ✓ Lactancia materna simbólica: se usa la leche de mujer como consuelo o confort; son periodos cortos y ocasionales de menos de 15 minutos al día.

3.2.2. Composición de la leche humana madura

a) Proteínas

Las proteínas de la leche humana son una fuente importante de aminoácidos necesarios para el rápido crecimiento del lactante. La leche humana tiene un contenido en proteínas menor que las del resto de los mamíferos (0,9-1,1 g/100ml). Pero esta es la cantidad adecuada para el crecimiento óptimo del niño; por ello los requerimientos de proteínas se consideran menores recientemente y ahora se estiman en 1,1 g/Kg a los 3-4 meses. Además, la función de las proteínas no es sólo nutricional, como más adelante se indica.

Las proteínas que forman la leche humana son las proteínas del suero y la caseína, con una proporción aproximada de 72/28, respectivamente (en la leche de vaca la proporción se modifica a 18/82, y en las fórmulas adaptadas, dicha relación varía desde 18/82, 60/40 hasta 100/0). Las proteínas principales de la leche humana son, como se ha mencionado, las del suero, siendo su componente principal la alfa lactoalbúmina y en segundo lugar la lactoferrina. Otras proteínas que forman parte del suero son la seroalbúmina, la lisozima, las Igs... La leche materna no tiene beta globulina; sin embargo, esta proteína predomina en la leche de vaca y es una de las responsables de los problemas alérgicos del lactante alimentado con leche de fórmula [96] [97].

El 20% de las proteínas está representado por la caseína en forma de micelas formadas por caseinato cálcico, fosfato, magnesio, y citrato.

Los nucleótidos están presentes en la leche de mujer en una proporción de hasta 70 mg/l.

La leche humana contiene todos los aminoácidos y en especial todos los esenciales, que son: arginina, cistina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, triptófano, tirosina y valina. Actualmente se cree que otros alfa-aminoácidos de la leche humana, como alanina, glicina, glutamato y aspartato pueden ser esenciales. Contiene taurina, que es un aminoácido derivado de la cisteína, que el recién nacido no es capaz de sintetizar y se encuentra en grandes cantidades en el tejido nervioso y en la retina madura. También contiene carnitina, que facilita la entrada y oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias.

En cuanto a la comparación del perfil de aminoácidos de la leche materna con respecto a la leche de vaca, también existe variación; por ejemplo, los aminoácidos taurina y cisteína están representados en concentraciones mucho mayores en la leche humana; mientras que la metionina y fenilalanina, que son mal tolerados por algunos niños, se encuentran en concentraciones menores. Este perfil de aminoácidos también varía a lo largo del periodo de lactancia ajustándose a las necesidades del niño [96] [97].

En cuanto a las funciones de las proteínas, estas se pueden dividir en los siguientes apartados:

✓ Digestión, facilitada por:

- La lipasa, estimulada por las sales biliares, ayuda a la digestión de los lípidos, especialmente en pretérminos.
- La amilasa, que compensa la baja amilasa pancreática y salivar del recién nacido.
- La alfa-1-antitripsina, que evita la degradación de la lactoferrina y otras proteínas funcionales.

✓ Absorción, acción favorecida por:

- La beta-caseína (la más abundante de las caseínas); durante su digestión se forman fosfopéptidos solubles que ligan el calcio y el zinc facilitando su absorción.

- La lactoferrina: facilita la captación del hierro por las células intestinales.
 - La haptocorrina: favorece la absorción de vitamina B12.
 - La proteína transportadora de folatos: facilita la absorción de este.
 - La alfa-lactoalbúmina: efecto favorecedor de la absorción de minerales de la leche ligando calcio y zinc.
 - Las proteínas transportadoras de IGF-I e IGF-II.
- ✓ Actividad antimicrobiana, a la que contribuyen las proteínas siguientes:
- Las inmunoglobulinas: en la leche humana se pueden encontrar diferentes Igs séricas, siendo la IgA la más importante, resistente a la proteólisis intestinal.
 - La lactoferrina con gran capacidad bactericida frente a ciertos patógenos.
 - La lisozima: degrada la pared bacteriana de los gram positivos y es bactericida contra gram negativos, actuando sinérgicamente con la lactoferrina.
 - La kappa-caseína: es una subunidad menor de la caseína humana que evita que se adhieran las bacterias a la mucosa intestinal.
 - Otras proteínas bactericidas son las lactoperoxidasas, la haptocorrina y la lactoalbúmina.
- ✓ Estímulo de la flora intestinal
- Existen péptidos procedentes de la degradación de la lactoferrina y de la IgA que tienen un efecto bifidógeno muy potente.

✓ Inmunocompetencia

- La leche humana contiene varias citocinas como la interleukina 1beta, IL6, IL8, IL10, TNF-alfa y TGF-beta, todas con papel inmunomodulador; la mayoría son antiinflamatorias y disminuyen los efectos perjudiciales de la infección.

✓ Desarrollo del intestino y sus funciones

- Hay proteínas, como la IGF-I y el factor de crecimiento epidérmico que se encuentran en la leche humana y que también favorecen el crecimiento y maduración del tracto gastrointestinal.
- La lactoferrina, que estimula las células de las criptas.

Bibliografía para estos últimos apartados:[96] [97]

b) Hidratos de carbono

La lactosa

La lactosa es el principal hidrato de carbono de la leche y es muy abundante (7,3 g/dl). Proporciona el 40% de su energía. Es un disacárido compuesto de glucosa y galactosa, que se desdobla para ser absorbida por el intestino. La galactosa participa en la formación de los galactósidos cerebrales.

La síntesis de lactosa es esencial en la producción de leche, ya que proporciona la fuerza osmótica necesaria para la formación del fluido. Al sintetizarse lactosa, esta roba agua de la circulación materna y forma el componente acuoso de la leche. Esto produce deposiciones blandas, características del niño amamantado, que facilitan la absorción de calcio, hierro, manganeso, magnesio y otros minerales.

La alta concentración en lactosa promueve la colonización intestinal por *Lactobacillus bifidus*, flora fermentativa que mantiene un ambiente ácido en el

intestino, inhibiendo el crecimiento de patógenos. La N-acetil-glucosamina (factor bífido) estimula el crecimiento del lactobacilo.

Los oligosacáridos.

Se han identificado más de 130 oligosacáridos en la leche humana (1.2-1.4% de la leche madura y el 2.3% del calostro). Son moléculas complejas, muchas de las cuales contienen nitrógeno (forman parte del NPP ó nitrógeno no proteico), glucosa, galactosa, fructosa, N-acetilglucosamina y ácido siálico.

El ácido siálico es un nutriente condicionalmente esencial, que confiere ventajas en el neurodesarrollo de los niños alimentados al pecho. La concentración de ácido siálico en los gangliósidos cerebrales y glicoproteínas se correlaciona con la capacidad de aprendizaje; favorece la sinaptogénesis y la diferenciación neuronal.

Algunos oligosacáridos se adhieren a los receptores de las células de las membranas de la faringe y del tubo digestivo, impidiendo la adherencia de ciertas bacterias patógenas: *E. coli enterotoxigénico* y *ureopatógeno* (también están en orina), *Campilobacter jejuni*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli enteropatógeno*, *Haemofilus influenzae* y otros. Los niveles de estos compuestos en la leche de vaca son entre 20 y 30 veces menores. Este es uno de los motivos por el que los lactantes alimentados al pecho tienen infecciones gastrointestinales, respiratorias y urinarias menos severas [97].

c) Lípidos

El contenido de la grasa de la leche materna es de 4-4,5 g/dl, en su mayoría triglicéridos (98%). El componente graso menor está representado por fosfolípidos (0,7%), ácidos grasos libres, monoglicéridos y diglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles.

Los lípidos son la principal fuente de energía de la leche (aproximadamente el 40-50% de las calorías totales) [96]. También son su componente más variable: se dan variaciones tanto a lo largo del día, como en

cada toma (en una misma teta varía la composición dependiendo de si es el inicio o el final de esta), y existen también variaciones entre unas mujeres y otras. La grasa láctea se forma a partir de lípidos circulantes en la dieta materna y de las reservas corporales en el tejido adiposo. Cuando la dieta es escasa en lípidos y existe poca reserva, la cantidad de grasa contenida en la leche disminuye, como sucede en las madres desnutridas. La concentración de proteínas, sin embargo, permanece sin mucha variación. Si la dieta de la madre es rica en grasas saturadas como manteca de cerdo, la composición de su leche es más rica en palmítico y oleico que en linoleico y linolénico, es decir, parecida a la manteca de la dieta. Si la madre toma una dieta muy rica en grasas poliinsaturadas, aceites vegetales y de pescado, la concentración de ácidos grasos poliinsaturados de su leche es mucho mayor [97] [98].

Las funciones de los lípidos son numerosas: son los componentes principales de las membranas celulares, participan en los fenómenos oxidativos y en el transporte del colesterol [97].

Triglicéridos

Los triglicéridos, componente principal de los lípidos, son rápidamente escindidos en ácidos grasos libres y glicerol por la enzima lipasa [100]. La mayoría de los triglicéridos están compuestos por ácidos grasos de cadena larga, y suelen estar formados por dos o tres ácidos grasos diferentes. No suelen contener ácidos grasos de cadena corta o media [96].

Los ácidos grasos de la leche materna cubren las necesidades de ácidos grasos esenciales. La posición de estearificación de los ácidos grasos influye en su absorción.

Se consideran ácidos grasos saturados si no tienen doble enlace en su cadena, monoinsaturados si tienen un doble enlace y poliinsaturados si tienen varios dobles enlaces. Los ácidos grasos de cadena media y corta son todos saturados. Los ácidos grasos saturados de cadena larga más habituales en la dieta son el palmítico, de 16 átomos de carbono, y el esteárico, de 18. Los ácidos poliinsaturados de cadena larga predominantes son el ácido oleico, el palmítico, el linoleico y el alfa-linoleico, junto con otros ácidos grasos de cadena

muy larga, de más de 20 átomos de carbono: el ácido araquidónico (AA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), imprescindibles para el desarrollo de la función neuronal y retiniana y para la síntesis de eicosanoides [96] [97].

El AA y el DHA son esenciales, ya que no pueden ser sintetizados suficientemente por el recién nacido a partir del linoleico y linolénico. La leche humana siempre es rica en estos ácidos, mientras que la de vaca y fórmula son deficitarias. Por eso los lactantes alimentados al pecho tienen mayores niveles de AA y DHA en sus eritrocitos que los de fórmula [97].

d) Vitaminas

El contenido de vitaminas de la leche humana depende del pool plasmático y es relativamente sensible a la ingesta materna. En las vitaminas hidrosolubles influye la dieta reciente; en las liposolubles influyen tanto la ingesta reciente como los depósitos [97]. En general, aunque dependen de estos factores, las vitaminas lipo e hidrosolubles están en cantidad suficiente para la nutrición del recién nacido en esta etapa, excepto las vitaminas K y D. Todos los recién nacidos deben recibir vitamina K al nacer para evitar la enfermedad hemorrágica. En cuanto a la vitamina D, dada la gran capacidad que tiene la piel para producir esta vitamina, la necesidad de administrar suplementos es mayor en niños con piel oscura, o con inadecuada exposición a la luz solar, prematuros o niños cuyas madres sean vegetarianas estrictas que restrinjan la ingesta de alimentos ricos en vitamina D. Estos niños deben recibir suplementos de vitamina D hasta que su dieta les aporte la suficiente cantidad [97].

En lo que a las vitaminas hidrosolubles se refiere, sus niveles son más altos en madres bien nutridas. De todas formas las deficiencias de estas vitaminas en los niños son raras. Aun así la madre debe consumirlas diariamente (ácido fólico, niacina, riboflavina, tiamina, piridoxina, cobalamina...) [97].

e) Minerales

La concentración de minerales (Ca, P, Mg, Na, K y Cl) que contiene la leche materna es aproximadamente un tercio de la cantidad encontrada en la leche de vaca (330 mOsm/L) lo cual disminuye su osmolaridad a 285 mOsm/L y la carga de solutos que recibe el riñón es tres veces más baja [98]. A pesar de esta concentración menor con respecto a los sucedáneos, el coeficiente de absorción es excelente. Además su contenido no se modifica sustancialmente por la dieta materna [97].

✓ Calcio, fósforo.

La relación calcio-fósforo es 2:1, lo que favorece su absorción (se absorbe el 75% del calcio ingerido). En la leche de vaca esta proporción es 1:3. Cuando la madre ingiere poco calcio y fósforo, se movilizan los depósitos óseos. Pero incluso en situaciones de deficiencia de vitamina D materna la mineralización del niño es buena, por lo que se especula que exista también una absorción independiente de la vitamina D [97].

✓ Hierro

Aunque la leche humana sólo tiene una pequeña cantidad de hierro (0.3 mg/L a 1 mg/L), menor que en la leche de vaca, tiene mayor biodisponibilidad, posiblemente debido a la acidez del tracto digestivo, a la presencia de niveles adecuados de Zn y Cu, y a la lactoferrina y ferritina presentes en la leche humana. Aproximadamente se absorbe el 50% del hierro de la leche humana frente al 10% del de vaca [100] [101].

Es muy rara la carencia de este mineral en los niños a término alimentados con lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida. Sin embargo, los pretérminos sí necesitan aportes suplementarios de hierro de 2-4 mg/Kg/día [97].

✓ Zinc

El zinc es esencial para la estructura y funcionamiento de las enzimas, y también para el crecimiento y el desarrollo de la inmunidad celular. Tiene

mucha mejor biodisponibilidad el procedente de leche de mujer que el de fórmula. Su contenido disminuye lentamente a lo largo de la gestación y es adecuado hasta los 5-6 meses. Después es necesario introducir alimentos complementarios para un aporte óptimo [97].

✓ Elementos traza (*selenio, cobre, cobre, manganeso, aluminio, sodio, yodo*).

Su concentración en la leche humana es la adecuada para el crecimiento del lactante, de manera que presentan poco riesgo de déficit.

La leche de madre de niños prematuros contiene mayor cantidad de grasa, proteínas y sodio pero ligeramente menores concentraciones de lactosa, calcio y fósforo, comparada con la leche de madres de niños a término. Para los niños extremadamente prematuros la leche materna por sí sola no confiere los aportes necesarios para su correcto y apropiado crecimiento y desarrollo. Para suplir estas deficiencias nutricionales se pueden añadir fortificantes a la alimentación, ya sea en forma de polvo o líquido [100] [102].

3.2.3. Lactancia artificial

Aunque para los niños normales la lactancia materna ofrece más ventajas que la alimentación con preparados comerciales, muchos lactantes toman fórmulas adaptadas desde que nacen. Muchas madres rechazan amamantar a sus hijos debido a que trabajan fuera de casa. Otras creen que dar el pecho limitará sus actividades o creen no ser capaces de hacerlo. A otras les parece poco atractivo y algunas consideran la lactancia materna como algo socialmente inaceptable. Cualesquiera que sean las razones, las mejoras previas en la inocuidad y la calidad de los sucedáneos de la leche han posibilitado el uso actual de la alimentación artificial [10].

La leche de vaca, entera o modificada, es la base de la mayor parte de las fórmulas, aunque existen otras leches y sucedáneos para los niños que no la toleran. Las fórmulas comerciales están, por lo general, modificadas a partir de la leche de vaca, y sus niveles de proteínas y residuos inorgánicos se reducen para aproximarlos a los de la leche humana, de forma que disminuyen

la osmolalidad y la carga de excreción renal. La grasa saturada de la leche de vaca es sustituida por ácidos grasos vegetales insaturados, y se añaden vitaminas. La concentración de lactosa es menor en la leche de vaca que en la humana, por lo que algunas fórmulas incluyen más lactoproteínas y menos caseína, como en la leche humana [10] [14].

En cuanto al procesado, la esterilización y la refrigeración de la fórmula reducen en gran medida la morbilidad y la mortalidad por infecciones gastrointestinales. Además, otros procesos aplicados a la leche (pasteurización, homogeneización, evaporación...) alteran la caseína, eliminándose así la principal fuente de problemas para la digestión (se forman pequeños cuajos que sí son fáciles de digerir) [10].

En general, lo ideal es intentar la lactancia materna en todos los recién nacidos, pero si resulta imposible, entonces es conveniente emplear una fórmula cuya composición sea lo más parecida posible a la de la leche humana [10] [14] [96].

3.3. ANATOMIA FUNCIONAL DE LA MAMA LACTANTE

La leche se forma en la “unidad secretora” de la mama, los alvéolos mamarios; la unión de diez a cien alvéolos forma racimos llamados lobulillos, que se encuentran rodeados por células mioepiteliales, tejido conectivo, tejido graso y gran vascularización. Los lobulillos, a su vez conforman los lóbulos [98]. La leche, producida en los alvéolos discurre por los conductillos lobulillares, por los conductos lobares y finalmente por los conductos galactóforos principales hasta salir por uno de los cinco a diez poros de que suele constar el pezón. Los lóbulos o sistemas ductales son independientes, como si la mama fuese, en realidad, la unión de varias pequeñas glándulas [14]. A lo largo de todos los conductos hay fibras musculares mioepiteliales que provocan acortamiento y estiramiento durante la succión para favorecer la progresión de la leche hacia el pezón. La disposición anatómica de las ramificaciones de los conductos (ángulo de la bifurcación), la presión de los alvéolos adyacentes y/o de reacciones inflamatorias locales pueden influir en que algunos segmentos de la mama tengan más dificultades para vaciarse y puedan provocar en algunas mujeres cuadros recurrentes de retención de leche, o mastitis de repetición. El aumento de presión intraalveolar de los segmentos bloqueados termina por inducir la involución de estas zonas, resolviendo el problema [97].

Desde el inicio del embarazo la mama se prepara para lactar. Especialmente en la primera mitad, el aumento de tamaño de las mamas depende sobre todo del crecimiento y ramificación de los conductos: la porción distal de cada conducto crece y se ramifica, desplazando al tejido adiposo. El ritmo de modificación va disminuyendo según avanza el embarazo, al tiempo que los fondos de saco de cada conductillo se diferencian en alvéolos, modificando el epitelio típico de los conductos por el epitelio secretor. A partir del 5º-6º mes el aumento de tamaño depende del inicio de función de las células alveolares y del acúmulo de secreción [97] [100].

3.4. FISIOLÓGÍA DE LA LACTANCIA Y DE LA SUCCIÓN

La regulación central de la producción de leche depende básicamente de la actuación de hormonas: prolactina, oxitocina, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, insulina... La prolactina, secretada por la hipófisis anterior, es la hormona más importante de la lactancia, tanto durante el desarrollo de la glándula en los primeros meses del embarazo como durante la lactogénesis (estimula la secreción láctea por las células que conforman los alvéolos) [97].

Durante el embarazo, las elevadas cantidades de progesterona y lactógeno placentario interfieren con la unión de dicha prolactina a nivel del receptor en la célula alveolar, impidiendo la producción abundante de leche. En el postparto, cuando los estrógenos y la progesterona descienden bruscamente la hipófisis anterior libera grandes cantidades de prolactina, lo cual estimula la producción de leche [100].

Para una correcta lactancia, lo principal es que se produzca el acoplamiento correcto con la boca del niño para que la succión resulte efectiva [97]. Cuando el recién nacido comienza a succionar, al estimular la aréola se liberan prolactina desde la hipófisis anterior y oxitocina desde la hipófisis posterior. Para la liberación de oxitocina no es necesario el estímulo físico del pecho, sino que bastaría con estímulos condicionados como puede ser ver al niño, escucharle, pensar en él, oler su ropa, etc. La oxitocina produce el efecto de eyección de la leche por la contracción de las células mioepiteliales que rodean el alvéolo y la leche comienza a acumularse en los conductos galactóforos de la aréola [14] [100]. El niño realiza la extracción de leche por dos mecanismos: presión positiva, al apretar el pezón y parte de la aréola entre la lengua y el paladar, y presión negativa, al crear un vacío con los labios sobre el pecho por un lado y con el cierre del paladar blando y la epiglotis por otro lado [14]. El niño alterna periodos de succión vigorosa, rápida y momentos de relajación, disminuyendo o deteniendo sus esfuerzos de succión. Es importante no hiperestimularle durante los períodos más activos de succión y, por el contrario, "espabilarlo" durante los períodos de relajación, hablándole, presionando suavemente sus mejillas, etc. [97].

La subida ocurre entre 50 y 73 horas después del nacimiento, pero hasta un 25% de las madres perciben la subida después de las 72 horas. Estas evidencias no contradicen la recomendación de que se debe iniciar la lactancia lo antes posible y amamantar con frecuencia los primeros días, ya que de esta forma se consigue un buen acoplamiento boca-pecho, se corrigen los errores de posición antes de que la succión sea realmente efectiva, y se mejora el conocimiento recíproco entre la madre y su hijo. De hecho, la eficacia de estas normas se traduce en mejores índices de lactancia, tanto a corto como a largo plazo [97].

3.5. BENEFICIOS DE LA LACTANCIA MATERNA

La lactancia materna es el alimento ideal para el desarrollo saludable de los lactantes. Se recomienda lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida, y junto con alimentación complementaria hasta los 2 años o más de edad, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Los beneficios que la lactancia materna ofrece son visibles a lo largo de toda la vida. A medida que la investigación avanza, y el conocimiento sobre el tema se incrementa, prevalece la superioridad de la lactancia materna sobre los diferentes métodos de alimentación alternativos en razón de todos estos parámetros. Si bien estos beneficios no provienen de su coste, proporcionan otros de tipo económico para la familia, el sistema de salud, y la sociedad [14] [98]. A continuación se exponen las principales ventajas de esta forma de alimentación.

3.5.1. Beneficios para el niño

a) Es el alimento natural para los recién nacidos a término durante los primeros meses de vida

Está fácilmente disponible a la temperatura adecuada, sin necesidad de dedicar tiempo para preparar biberones con leche de fórmula. Es leche fresca, y no contiene contaminantes, reduciendo así la posibilidad de trastornos gastrointestinales. Aunque la diferencia entre la tasa de mortalidad de los recién nacidos bien cuidados alimentados con biberón y la de los alimentados al pecho es escasa, los efectos “salvavidas” de la leche materna y la protección que confiere frente a los patógenos entéricos asociados a la diarrea grave están más demostrados en los países en vías de desarrollo o en los que no se dispone de una red segura de abastecimiento, agua potable ni de un sistema eficaz de alcantarillado.

b) Efectos inmunológicos

El sistema inmune ya está presente en el niño cuando nace, pero no está completamente desarrollado, lo que le hace susceptible a sufrir infecciones. La función fagocítica y del complemento son poco adecuadas, no maduran hasta los 6 meses de edad, cuando alcanzan el 60% de los niveles del adulto. Durante los primeros meses tiene lugar una disminución drástica de la transferencia de las Ig G maternas, y aunque existe un aumento progresivo de la capacidad de síntesis de Ig G, no se alcanzan los niveles de adulto hasta los 7-8 años. Además el recién nacido es incapaz de sintetizar Ig M, inmunoglobulina que alcanza los niveles del adulto al año. La capacidad de segregar anticuerpos específicos frente a antígenos polisacáridos, como los de las bacterias encapsuladas, no se alcanza hasta el segundo año de edad [97]. Por todo esto, en los primeros meses de vida los niños necesitan medidas que les ayuden a desarrollar y proteger su sistema inmune [14].

La lactancia materna confiere inmunidad, que puede dividirse en celular y humoral. Los componentes celulares (linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, neutrófilos), están en una alta proporción en el calostro, y permanecen en menores concentraciones pero en su forma activa en la leche materna durante todo el tiempo que esta se produce. Los componentes humorales incluyen Igs, lisozima, lactoferrina, glucosamina, complemento, lactoperoxidasa, oligosacáridos, interferón, etc. La glucosamina estimula el crecimiento de *Lactobacillus bifidus* en el intestino, lo cual ayuda a prevenir el crecimiento de la flora patógena [100]. La Ig A es la que predomina en la leche humana. Es resistente a la pepsina, la acidez gástrica y las enzimas proteolíticas pancreáticas [98]. Su función es inhibir la adherencia de bacterias a la mucosa intestinal, protegiendo así al organismo de infecciones de origen entérico. La lactancia materna descende la incidencia de gastroenteritis aguda [103] [104] [105], infecciones de vías respiratorias bajas y su duración [106], otitis medias [107], meningitis [105], sepsis [105], y enterocolitis necrotizante [108].

También descende la incidencia de las infecciones de vías urinarias. Las infecciones del tracto urinario se producen por bacterias que migran desde el tracto gastrointestinal o desde la zona anogenital hacia el epitelio urinario. El

efecto protector de la leche humana se atribuye, entre otros, a la acción que ejerce la Ig A sobre la flora gastrointestinal [109] [110] [111].

Con la lactancia artificial no se desarrolla este sistema de protección inmune en la misma medida. También se altera la flora bacteriana intestinal, lo cual incrementa la permeabilidad de la pared del intestino tanto a gérmenes como a alérgenos, aumentando el riesgo de enfermedades con base autoinmune [14].

c) Prevención de alergias

La lactancia materna tiene un efecto protector frente a la atopia en niños con predisposición genética a esta (los más predispuestos a atopia son aquellos niños que ya cuentan con niveles elevados de Ig E en sangre de cordón y una historia familiar positiva de atopia). Los mecanismos por los cuales el niño consigue esta protección cuando es amamantado son varios. En primer lugar, gracias al calostro. Una de las misiones de este es el de ir cerrando, sellando la mucosa intestinal, y por tanto evitar la entrada de grandes proteínas a su través y así la respuesta alérgica. El calostro también inhibe, o evita, la adherencia de patógenos a la pared intestinal. El amamantamiento por sí mismo reduce la cantidad de proteínas extrañas en el tracto gastrointestinal del niño y pasivamente le transfiere Ig A, lo cual le protege de ser agredido por antígenos. Además el paso de inmunidad mediada por células de la madre al niño estimula a este a la propia síntesis de Ig A. Y por si esto no fuera suficiente, la leche humana contiene factor de crecimiento epidérmico, que apresura la maduración y la epitelización de la mucosa intestinal, fortaleciendo la función de barrera de dicha mucosa [100].

A menudo se ha recomendado evitar determinadas comidas consideradas como “antigénicas” debido a que pequeñas cantidades de alimentos ingeridos por la madre pudieran actuar como antígenos a través de la leche materna. Sin embargo, una revisión de la Cochrane publicada en el año 2006, así como una Guía de Práctica Clínica para la Prevención de Alergias en el 2009, concluyeron, tras analizar un amplio número de publicaciones

científicas, que no existía evidencia suficiente para considerar que el evitar comidas “antigénicas” por la madre durante la lactancia fuera beneficioso para el niño en cuanto a la prevención de enfermedades atópicas [112] [113].

Para los niños con riesgo elevado de desarrollar enfermedad atópica la lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses comparado con la lactancia con leche de proteína intacta de vaca sí parece disminuir la incidencia acumulada de dermatitis atópica y de alergia a las proteínas de leche de vaca en los primeros dos años de vida [112] [113].

En cuanto a los niños de alto riesgo que no son alimentados de manera exclusiva con lactancia materna durante los primeros 4 a 6 meses se sabe que se podría evitar o al menos retrasar la enfermedad atópica con el uso de fórmulas hidrolizadas (comparado con las no hidrolizadas) [112] [114]. Sin embargo, hay poca evidencia como para decir que el retrasar la alimentación complementaria más allá de los 6 meses sea capaz de prevenir la enfermedad atópica [112] [113].

Hay también estudios que apoyan que la lactancia materna exclusiva durante al menos tres meses protege frente a las sibilancias en las primeras etapas de la vida [115] [116]. Sin embargo, en los niños con riesgo elevado de desarrollar enfermedad atópica, no hay evidencia suficiente como para afirmar que proteja frente al asma a la edad de 6 años o más [112] [117]. Incluso hay algún trabajo que sugiere que la lactancia materna podría aumentar el riesgo de desarrollar asma y atopia a partir de la adolescencia, independientemente de la historia familiar de atopia [118].

d) Desarrollo cognitivo

Entre los beneficios de la lactancia materna comentados con frecuencia se encuentra el mayor desarrollo cognitivo de estos niños frente a los alimentados con fórmula adaptada. En el metaanálisis de Anderson de 1999 se demuestra el beneficio de la lactancia materna frente a la lactancia artificial en diversos test de inteligencia (5.32 puntos de incremento en la función

cognitiva, intervalo de confianza al 95%: 4.51-6.14). Ajustando por diversos factores de confusión que podrían influir en los resultados (edad materna, historia de tabaquismo materno, nivel cultural, etc.) se continúan obteniendo datos a favor de la lactancia materna frente a la artificial (3.16 puntos más en la función cognitiva, intervalo de confianza al 95%: 2.35-3.98). Esta diferencia en el desarrollo cognitivo entre ambos tipos de alimentación se observó desde los 6 meses de edad, manteniéndose estable a lo largo de las edades siguientes hasta los 15 años, último momento en que se valoró la función cognitiva. Las diferencias en estos valores fueron mayores en los recién nacidos de bajo peso (5.18 puntos de incremento, intervalo de confianza al 95%: 3.59-6.77), sugiriendo que los niños prematuros reciben todavía un mayor beneficio con la lactancia materna que los nacidos a término [119]. Varios de los estudios incluidos en el metaanálisis mostraron una clara relación dosis-respuesta, con diferencias mayores cuanto mayor era la duración de lactancia materna.

En general bastantes estudios o trabajos publicados tras el metaanálisis de Andersen han continuado obteniendo datos que apoyan los resultados de este [120] [121] [122] [123] [124] [125]. Un estudio longitudinal prospectivo del año 2002 también sugiere que este efecto beneficioso sobre la función cognitiva puede permanecer incluso en la vida adulta [126]. En este trabajo se encontró una asociación positiva significativa entre la duración de la lactancia materna y la inteligencia en adultos jóvenes, con independencia de una amplia gama de factores de confusión. En general, en la mayoría de estos estudios se ha tenido en cuenta el nivel socioeconómico de la madre lactante en el análisis estadístico. Algunos de los estudios incluso han considerado el nivel de inteligencia materno como posible factor de confusión, y la mayoría de ellos han continuado demostrando el efecto beneficioso, ligeramente atenuado pero aun así beneficioso, de la leche humana [121] [126].

Sin embargo, y en contra de lo mencionado previamente, hay autores que no están convencidos de los efectos beneficiosos a nivel cognitivo atribuidos a la leche de mujer [127] [128] [129] [130] [131]. En algunos casos consideran la posibilidad de que las diferencias encontradas sean debidas a otros factores como por ejemplo la genética, o factores ambientales y sociales (como el comportamiento de la madre o su interacción con el niño), más que a

los efectos nutritivos de la leche humana. Estas diferencias son imposibles de controlar por estudios observacionales. La solución a estos problemas metodológicos se basaría en un estudio controlado y randomizado, pero no es factible ni ético aleatorizar a los niños para recibir lactancia materna vs lactancia artificial.

e) Prevención de obesidad

Existen datos contradictorios en la literatura referente a si la lactancia materna se asocia con un menor riesgo de obesidad [132].

Algunos autores no han hallado relación significativa entre este tipo de lactancia y el peso corporal, el sobrepeso o la obesidad [133] [134] [135] [136] [137] [138].

Otros, como Agras et al, sí han encontrado un mayor índice de masa corporal en los niños a los que se les alimentó con leche materna durante un tiempo prolongado [139].

Por el contrario, otros muchos autores han obtenido en sus estudios o revisiones datos a favor de la lactancia materna como protector de la obesidad/sobrepeso [140] [141] [142] [143] [144] [145] [146] [147].

También se ha hallado mayor riesgo de sobrepeso-obesidad en los que recibieron lactancia materna durante un corto tiempo en comparación con periodos de tiempo mayores [148].

Cabe destacar uno de los artículos mencionados previamente, el de Grummer-Strawn LM, que obtiene entre sus resultados el valor protector de la lactancia materna en lo referente al sobrepeso, pero sólo en la población blanca no hispana (no en la población negra ni entre los blancos hispanos, a pesar de un amplio ajuste por numerosos factores de confusión). Encuentran en la población blanca no hispana que la tasa de sobrepeso en niños de 4 años es menor si el tiempo de lactancia materna supera los 6-12 meses, en comparación con la alimentación artificial desde el nacimiento. Sugieren que

algún otro factor que no haya sido tenido en cuenta en el estudio puede haber influido en los resultados obtenidos entre las distintas etnias, por ejemplo la administración de fórmulas diferentes o la distinta edad de introducción de sólidos en las distintas razas. La tasa de bajo peso también era mayor entre los niños que nunca habían recibido lactancia materna [140].

El efecto protector de la lactancia materna frente a la obesidad se ha podido explicar principalmente de acuerdo a dos mecanismos:

- ✓ Uno de ellos es la actitud de los padres. Los niños de manera natural autocontrolan su ingesta de energía regulando la frecuencia y la cantidad de las tomas. Las madres que deciden lactar son en general más receptivas a las señales de hambre o saciedad que sus hijos “les envían”. Sin embargo, en caso de la lactancia artificial, muchas veces se administran los biberones siguiendo un horario rígido, y a los niños se les obliga a terminárselos por completo independientemente de si este muestra signos de hambre o no. Por el contrario, con la lactancia materna al bebé se le permite regular la cantidad de energía que necesita para su correcto crecimiento y desarrollo, pudiendo esto influir en un mayor autocontrol en la edad adulta [149] [150].

- ✓ El segundo mecanismo posible es el debido a las consecuencias metabólicas que puede tener la ingesta de leche humana, y la actividad biológica de sus componentes [149]. En los niños alimentados con fórmula se han encontrado mayores concentraciones de insulina en la sangre, lo cual es capaz de estimular el depósito de grasa [151], así como una mayor ingesta de proteínas en la dieta, que también puede conllevar sobrepeso en la vida adulta [152].

Aunque los mecanismos protectores de la lactancia materna frente a la obesidad-sobrepeso todavía no están establecidos completamente, el periodo neonatal es probablemente un periodo clave en el metabolismo de la glucosa,

con repercusión en la composición corporal en periodos posteriores, y puede tener también implicaciones en la respuesta al estrés en la vida adulta [153] [154] [155].

f) Prevención de diabetes mellitus tipo 1

Existe controversia sobre la relación entre la exposición temprana a la leche de vaca y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 o prediabetes. Hay trabajos que sí encuentran dicha asociación [156] [157]. Sin embargo otros muestran lo contrario [158] [159].

El mecanismo por el que se llevaría a cabo la diabetes es desconocido, pero se abogan diferentes hipótesis:

- ✓ La albúmina sérica bovina, proteína presente en la leche de vaca pero no en la humana, produciría una respuesta inmunológica (creación de anticuerpos IgG frente a dicha proteína) en individuos genéticamente susceptibles [160]. Por mimetismo se facilitarían una reacción cruzada con la proteína p69 de la superficie de las células beta del páncreas, de tal forma que ante determinados estímulos como las infecciones se podrían destruir las células beta del páncreas por dichos anticuerpos [161].
- ✓ La betaglobulina de la leche de vaca tiene una estructura similar a la glicodelina, proteína con función inmunosupresora sobre los linfocitos T. La inmadurez intestinal conllevaría el paso de betaglobulina a la sangre, y por mimetismo entre ambas proteínas se podría producir una respuesta inmunológica por reacción cruzada, con la siguiente destrucción de la glicodelina, y disminución, por tanto, de la regulación que ejercen las células T. Esto conllevaría la destrucción de las células beta del páncreas por dichas células [162].
- ✓ las infecciones entéricas (rotavirus, Coxackie...) se han asociado también con la diabetes mellitus tipo 1. Además estos virus

también podrían intervenir en la permeabilidad intestinal, lo que conllevaría el paso de antígenos de la dieta al torrente sanguíneo. Sin embargo, la lactancia materna confiere Igs (A, G...) que protegen frente a estas infecciones víricas [163] [164].

g) Prevención de la hipertensión arterial

Existen estudios que mencionan el efecto protector de la lactancia materna frente a la hipertensión arterial en la infancia y adolescencia. Por ejemplo, en el trabajo de Taittonen et al. se objetiva una disminución en la presión arterial sistólica de 6.5 mmHg de media en los niños que recibieron lactancia materna durante más de tres meses [165]; y en el de Wilson et al. hallan un descenso medio de 3.5 mmHg. [166]. En el trabajo de Martin et al. también se hace referencia a este efecto protector, aunque ligero, tanto a nivel sistólico como diastólico [167]. Se necesitarían más trabajos para poder evaluar el efecto de la lactancia materna sobre la tensión arterial a largo plazo [168]. Las investigaciones en este tema resultan complicadas por la multitud de variables que pueden actuar como factores de confusión (la alimentación, el peso al nacimiento, ingesta de sal, ejercicio físico, etc.).

h) Prevención de la Muerte Súbita del Lactante

Varios estudios han sugerido que la lactancia materna puede desempeñar un papel protector frente al Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL). Existe un metaanálisis del año 2000 en el que se relaciona la alimentación con lactancia artificial con un riesgo dos veces mayor de morir por este síndrome frente a los alimentados con leche humana [169]. Sin embargo los autores piensan que algunos factores de confusión pueden haber influido en los resultados. Alm et al. tienen en cuenta esto en otro estudio llevado a cabo en Noruega, donde ajustan los resultados en función del hábito tabáquico durante el embarazo, la posición del niño al dormir, la edad de este, y el empleo de los padres como indicador del nivel socioeconómico. Siguen

obteniendo datos a favor del papel protector que ejerce la lactancia materna [170]. Otros estudios y metaanálisis también obtienen conclusiones similares [171] [172].

Se desconoce el mecanismo que explicaría el efecto protector sobre la incidencia de SMSL en los niños amamantados. Una posibilidad podría ser que los niños amamantados tienen una incidencia menor de infecciones [173]. Es posible también que el contacto más cercano entre madre e hijo facilitado con la lactancia materna, así como las tomas frecuentes disminuyan el riesgo [170].

3.5.2. Beneficios para la salud de la madre.

La lactancia materna reduce el sangrado postparto (disminuyendo la incidencia de transfusiones), acelera la involución uterina, y facilita la recuperación de la madre. Es un buen método anticonceptivo siempre que el bebé tenga menos de 6 meses, la madre continúe en amenorrea y la lactancia sea exclusiva sin hacer descansos entre tomas mayores de seis horas [14].

Hay publicaciones donde se indica que la lactancia materna protege frente al cáncer de mama. The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer recopiló datos de 47 estudios epidemiológicos (n= 50 302) llevados a cabo en 30 países para poder examinar la relación entre la lactancia materna y el cáncer de mama. El grupo encontró una disminución de un 4.3% (95% IC 2.9-5.8; $p < 0.0001$) por cada 12 meses de lactancia materna añadido a un descenso del 7% (5-9; $p < 0.0001$) por cada nacimiento previo; y también halló relación con la duración de la lactancia materna: a mayor tiempo, mayor protección frente al cáncer de mama [174]. Sin embargo, en otros trabajos, los resultados no muestran una evidencia tan clara. Aun así se sigue aconsejando amamantar a los niños por los beneficios que esto puede conllevar [175].

Otro beneficio: la lactancia materna realza la autoestima de la madre y mejora la relación madre-hijo y los sentimientos que la madre muestra por él [176].

3.5.3. Beneficios económicos

Desde la perspectiva económica, la lactancia materna es mucho más asequible económicamente que la lactancia artificial. Esto es debido a diversos factores:

- ✓ El coste de los productos de la alimentación preparada es mucho mayor que el gasto en alimentación suplementaria que debería añadir la madre a su dieta habitual para el correcto crecimiento del lactante, como se constata en el estudio de McKigney [177]. Esto es especialmente importante en los países con renta per cápita más bajas, dónde la cantidad destinada a la dieta alimentaria es limitada.
- ✓ Costes indirectos, como los ahorros producidos por la menor incidencia de enfermedades frente a las que la lactancia materna protege (ahorro en tratamientos, estancias hospitalarias, ausencias en el trabajo de los padres, etc.) [178].

Sin embargo, también hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones a las mujeres les puede resultar difícil llevar a cabo el amamantamiento durante los primeros 6-12 meses de vida por las dificultades para conciliar la vida familiar y laboral [179].

3.6. PROMOCIÓN DE LA LACTANCIA MATERNA

En 1974 las tasas de lactancia materna eran tan bajas que la OMS y otras instituciones a nivel internacional como UNICEF comenzaron a lanzar campañas e iniciativas para proteger, promover y apoyar la lactancia materna e intentar controlar la comercialización indiscriminada de sucedáneos industriales. Desde entonces se han seguido diferentes declaraciones y movimientos (Declaración de Innocenti, Código de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna, etc.) para intentar paliar, entre otras cosas, los efectos de la escasa información de los profesionales y las rutinas erróneas llevadas a cabo en las maternidades, paritorios y consultas de pediatría. En 1989, en una reunión de expertos de la OMS y UNICEF, se elaboró un documento llamado “Protección, Promoción y Apoyo de la Lactancia natural. La función especial de los servicios de maternidad”. En dicho documento se delinearon los “Diez pasos hacia una feliz lactancia natural”, que son la base de la Iniciativa Hospital Amigo de los Niños (IHAN) de la OMS y UNICEF, y engloban las acciones necesarias para apoyar la lactancia materna en las maternidades [180] [181] [14] [97]. Tabla VI.

TABLA VI: LOS 10 PASOS PARA UNA LACTANCIA MATERNA EXITOSA DECLARACIÓN CONJUNTA DE LA OMS/UNICEFF (1989) Todos los servicios de maternidad y atención a los recién nacidos deberán:	
1	Disponer de una política por escrito relativa a la lactancia natural que sistemáticamente se ponga en conocimiento de todo el personal de atención a la salud.
2	Capacitar a todo el personal de salud de forma que esté en condiciones de poner en práctica esa política.
3	Informar a todas las mujeres embarazadas de los beneficios que ofrece la lactancia natural y la forma de ponerla en práctica.
4	Ayudar a las madres a iniciar la lactancia durante la media hora siguiente al parto.
5	Mostrar a las madres cómo se debe dar de mamar al niño y cómo mantener la lactancia incluso si han de separarse de sus hijos.
6	No dar a los recién nacidos ningún alimento ni bebida que no sea leche materna, a no ser que esté médicamente indicado.
7	Practicar el alojamiento conjunto de las madres y sus hijos durante las 24 horas del día.
8	Fomentar la lactancia materna a demanda.
9	No dar tetinas, chupetes u otros objetos artificiales para succión a los bebés amamantados.
10	Fomentar el establecimiento de grupos de apoyo a la lactancia natural y procurar que las madres se pongan en contacto con ellos a su salida del hospital o clínica.

Un Hospital Amigo de los Niños debe además adherirse al “Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Lactancia Materna”, establecido por la OMS y UNICEF, aprobado en 1981 (tabla VII). Con este código lo que se pretende también es proteger y apoyar la lactancia materna, intentando evitar la comercialización y la entrega de muestras gratuitas de leche artificial a las madres de los bebés ingresados. [14] [182].

TABLA VII: CÓDIGO INTERNACIONAL DE COMERCIALIZACIÓN DE SUCEDÁNEOS DE LA LACTANCIA MATERNA, ESTABLECIDO POR LA OMS Y UNICEF	
1	Prohíbe la publicidad de sucedáneos de la leche materna en el sistema de salud o para el público en general.
2	Prohíbe dar muestras gratuitas y especialmente su distribución a través del sistema de salud.
3	Prohíbe los suministros gratuitos o a bajo precio a los hospitales.
4	Prohíbe el contacto entre el personal comercial de las compañías y madres.
5	Prohíbe a los fabricantes distribuir material educativo (folletos, libros, vídeos) salvo que las autoridades sanitarias se lo hayan solicitado previamente por escrito; y aún entonces limita el contenido de tales materiales, que deben advertir de los peligros del biberón y no pueden mencionar marcas completas.
6	Las compañías no deben hacer regalos a los trabajadores de la salud.
7	Se prohíben las muestras gratuitas para los profesionales de la salud, excepto para la evaluación profesional o para investigación en el ámbito profesional.
8	Las publicaciones para trabajadores de salud sólo contendrán información científica y objetiva.
9	Se prohíben las fotos de bebés y otras imágenes que idealicen en las etiquetas de leche artificial. Los centros sanitarios no exhibirán carteles ni productos.
10	Se prohíben los términos “maternizada” o “humanizada”.
11	No habrá publicidad al público por ningún medio, ni ofertas o descuentos.
12	Las etiquetas de otros productos deben llevar información necesaria para uso adecuado de tal modo que no desaliente la lactancia materna.

En la actualidad más del 90% de las madres en los países en vías de desarrollo y del 50 al 90% de las que viven en países industrializados inician la lactancia materna, una cifra mucho mayor que hace 25 años. También se ha alargado la duración de esta práctica pero aun así menos del 35% de los niños de todo el mundo reciben leche humana de manera exclusiva hasta los 4 meses de edad. Es decir, a pesar de los códigos y declaraciones mencionados queda mucho camino por recorrer para mejorar estas cifras: es imprescindible que los hospitales y su personal se impliquen para su correcto cumplimiento [183].

Está demostrado que las estrategias encaminadas a promocionar este método de alimentación mejoran tanto las tasas de inicio de lactancia materna como las de duración de esta [184]. Tras la creación de la Declaración Conjunta por la OMS/UNICEF mencionada previamente se publicó el documento “Pruebas científicas de los diez pasos hacia una feliz lactancia natural” en 1998. El objetivo de esta publicación era recoger de la manera más completa posible la evidencia científica global que justificaba la aplicación de estos pasos [185]. Tras este análisis se continuó recomendando la extensión de la *Iniciativa Hospital Amigo del Niño* a todos los servicios de maternidad posibles, puesto que mostró resultados con la eficacia de la política iniciada.

Un ejemplo, incluido en la revisión de la OMS, es el estudio controlado llevado a cabo en 1997 en la ciudad de Santos (Brasil), que analizó el impacto y la importancia de un programa de promoción y apoyo a la lactancia materna. Se comparaba la duración de la lactancia materna en niños nacidos en un hospital que contaba con un programa intensivo de promoción de ésta frente a los nacidos en un hospital sin él. El programa incluía actividades como el inicio temprano de la lactancia materna, charlas sobre la importancia de ésta en los primeros 6 meses de vida, resolución de dudas y dificultades, e información sobre dónde y cómo encontrar ayuda postparto en temas de lactancia... Como resultado se obtuvo una duración de amamantamiento de casi dos meses más en los niños que habían nacido en el hospital que impartía el programa frente a los que lo hacían en un centro que carecía de este (75 días vs 22 días, respectivamente), con una diferencia significativa [186].

Otro ejemplo es el trabajo que Kramer et al. publicaron en 2001, y que mostraba los resultados del *Ensayo de Promoción de la Lactancia Materna (Promotion of Breast-feeding Intervention Trial, PROBIT)*, en Belarus. En este estudio se comparaban hospitales donde se habían implantado los 10 pasos prolactancia materna publicados por la OMS, con otros hospitales donde no se había impuesto ningún programa. Este trabajo confirmó los resultados obtenidos en Brasil: los índices de lactancia materna exclusiva eran mayores en los hospitales en que se llevaban a cabo estos programas, con una diferencia significativa tanto a los 3 meses de vida (43.3 vs 6.4%), como a los 12 meses (19.7 vs 11.4%) [187].

Hay trabajos que muestran la importancia de establecer estos programas durante el embarazo, y no solo tras el parto, como el llevado a cabo por Morrow et al. en 1999 en Ciudad de México. Este ensayo, controlado y aleatorizado, comparaba dos grupos de intervención con diferente frecuencia de recomendaciones pre y postparto inmediato para favorecer la lactancia materna exclusiva (seis visitas en el primer grupo, y tres en el segundo), y un grupo control, que no recibía ningún consejo. La duración de la lactancia materna exclusiva fue mayor en los dos primeros grupos que en el control, con una diferencia estadísticamente significativa [188].

Todos estos datos en conjunto muestran que las intervenciones tanto pre como postnatales relacionadas con la implantación y promoción de la lactancia materna han demostrado aumentar tanto el inicio como la duración de esta, así como desarrollar sentimientos más sólidos y agradables de la madre hacia el niño [176].

3.6.1. Papel del personal sanitario en el apoyo, promoción y protección de la lactancia materna

El personal sanitario de las maternidades o clínicas maternoinfantiles, y de los hospitales y centros de salud dedicados a la pediatría debe recibir una apropiada formación sobre lactancia materna. Dentro de la actividad preventiva y de mejora en el desarrollo físico, psíquico y social de los niños está el

conocer este tema, aplicarlo adecuadamente y ser capaz de superar las dificultades que puedan presentarse [14] [189] [190] [191]. Por la importancia que supone, es importante profundizar y actualizar los conocimientos sobre este tema desde el periodo de formación.

Con el objetivo de evaluar los conocimientos sobre la lactancia materna entre los médicos en periodo de formación, en el año 2002 el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría realizó una encuesta a residentes de pediatría de toda España. Esta encuesta hacía referencia a las recomendaciones de la OMS y UNICEF sobre lactancia materna. En los resultados se observaron diferencias importantes entre provincias, y una formación de los residentes insuficiente en la mayoría de las zonas, lo cual demuestra la necesidad de realización de cursos y seminarios de manera sistemática y obligatoria [190].

Sería aconsejable que tras un nacimiento, a las 48 horas del alta hospitalaria, se realizase una primera visita general para explorar al recién nacido y asegurarse que la lactancia se está llevando a cabo de manera correcta. Esto además favorecería el acercamiento entre la familia y el pediatra. Sería interesante también comprobar el beneficio de los grupos de apoyo y/o de voluntarios bien formados en lo referente a la promoción de la lactancia materna en los momentos de dificultad tras la salida del hospital [192] [193].

Existen dos momentos clave en el mantenimiento de la lactancia materna, que son el inicio de la alimentación complementaria y el regreso al trabajo [179]. El apoyo y una actuación adecuada por parte del pediatra son esenciales para la protección de la lactancia en estos periodos [14]. Hay estudios que muestran la utilidad de algunas políticas de empresa que facilitan la lactancia materna [194]. Aunque el lugar de trabajo no sea el ideal para las madres lactantes, se pueden intentar superar los obstáculos, por ejemplo con ayuda de los sacaleches. Otras opciones serían el poder realizar parte del trabajo en casa, o poder llevar al niño al lugar de trabajo, en lugares especialmente habilitados para ello [195].

3.7. CONTRAINDICACIONES Y FALSAS CONTRAINDICACIONES DE LA LACTANCIA MATERNA

3.7.1. Tratamiento médico

Generalmente, la medicación administrada a la madre o ingerida por esta aparece en muy pequeña cantidad en su propia leche, normalmente menos del 1% de la dosis materna [100]. Sin embargo, sería incorrecto desestimar este riesgo y considerarlo remoto o teórico. Varias drogas, incluyendo algunas con un margen amplio entre su acción terapéutica y su acción tóxica, sí son capaces de producir efectos adversos en el niño lactante; ejemplos de esto son el diazepam, el ácido nalidíxico, la fenitoína, el litio, etc. Por otro lado, se puede continuar de una forma segura con la lactancia materna en caso de otros fármacos que posean un rango terapéutico estrecho (es decir, poca diferencia entre la dosis tóxica y la terapéutica), como por ejemplo la digoxina o la warfarina. Por tanto basarse únicamente en este rango o margen terapéutico puede conducir a efectos adversos en algunos casos y a la interrupción innecesaria de la lactancia materna en otros [196].

a) ¿Cómo puede afectar a la lactancia la ingesta de un medicamento por la madre?

Este tema no es sencillo dada la implicación de muchos factores. Estos incluyen la farmacocinética del principio activo en la madre, su función hepática y renal, su unión a proteínas (tanto en el plasma como en la leche), su solubilidad en la grasa, etc. Distintas fuentes pueden incluso no dar exactamente la misma información sobre algunos medicamentos como son la fenitoína, el propranolol, o la digoxina. Además, la información disponible sobre los fármacos más recientes es incluso menos segura que la de los antiguos. Todo esto dificulta las recomendaciones de los pediatras en cuanto a la indicación o prohibición de la lactancia materna [196].

En general, y de una manera esquemática, hay dos formas por las que la ingesta de un medicamento puede afectar la lactancia [96]:

- ✓ Modificando la producción de leche y/o
- ✓ Causando toxicidad en el niño

En cuanto a la producción de leche, algunos medicamentos pueden afectar negativamente a la lactancia materna al disminuir la producción de leche, debiendo evitarlos si es posible en madres que lactan y desean seguir haciéndolo. Se incluyen en este grupo:

- ✓ Derivados ergotamínicos (tratamiento de la migraña)
- ✓ Estrógenos
- ✓ Anticolinérgicos
- ✓ Tiazidas de forma prolongada (algunos autores señalan que dosis menores de 25 mg/día no suprimen la lactancia y serían compatibles)
- ✓ Pseudoefedrina
- ✓ Gonadotropinas
- ✓ Antiparkinsonianos
- ✓ Prostaglandinas
- ✓ Anticonceptivos (es preferible utilizar progestágenos, pero se recomienda evitarlos a dosis altas en las dos primeras semanas).

Con respecto a la toxicidad, además de los efectos y reacciones adversas a corto plazo, algunas drogas también tienen efecto perjudicial a largo plazo (crecimiento, desarrollo...). Pero es difícil conocer esto en profundidad, puesto que la información disponible se basa en publicaciones de casos aislados y no es correcto extrapolar a partir de casos individuales o datos de animales. Además, existe una variación interindividual en la leche de cada mujer aunque reciba la misma dosis del fármaco en cuestión. También puede influir la edad gestacional del recién nacido (por ejemplo, los bebés prematuros pueden verse afectados con mucha más facilidad que los recién nacidos a

término, puesto que tienen órganos que son todavía más vulnerables, como el riñón y el hígado) [197]. Por tanto, y valorando en conjunto lo anteriormente mencionado, la administración de fármacos a la madre lactante es un tema que no puede considerarse carente de importancia por las posibles implicaciones que puede tener.

b) ¿Cómo se debe actuar de forma general para minimizar el riesgo a la hora de pautar un tratamiento a una madre lactante?

Lo importante es conocer que aunque el riesgo de transferencia de fármacos a través de la leche materna nunca puede ser eliminado del todo, sí puede disminuirse en gran medida. Para minimizar la exposición de los lactantes a los efectos indeseables de estas drogas se utilizan diversas estrategias [96] [197]:

✓ Prescripción juiciosa.

- Plantearse si es absolutamente necesario dicho tratamiento, evitándolo siempre que sea posible.
- Sopesar el beneficio del uso de la medicación para la madre frente al riesgo de no amamantar al niño o el potencial riesgo de exponer a este al medicamento.
- Cuando existan varias alternativas, buscar la más segura. Una de ellas es utilizar fármacos que puedan administrarse al niño a la edad que tiene en ese momento (esto es, de uso pediátrico).

✓ Disminuir la transmisión del fármaco de la madre a su hijo.

- Emplear fármacos con poca biodisponibilidad por vía oral. El medicamento que sólo puede administrarse por vía parenteral es aquel que tiene escasa o nula biodisponibilidad oral y el intestino del lactante tampoco podrá absorberlos.
- Utilizar medicinas con un aclaramiento rápido del plasma, pues se manejan mejor para compatibilizar las tomas de pecho con la ingesta del fármaco. Deben evitarse los fármacos depot o de vida

media larga, que permanecen más tiempo en sangre materna y en la leche.

- Utilizar la vía tópica en la medida de lo posible.
- Utilizar la mínima dosis eficaz y el menor tiempo posible.
- El nivel del fármaco en sangre normalmente varía en el tiempo desde la administración de la dosis. Debe conocerse el momento del pico máximo y evitar que coincida con el amamantamiento. El mejor momento para tomar la medicación es justo después de una de las tomas de pecho e inmediatamente antes de uno de los periodos largos de sueño del niño. En cualquier caso, esto es muy complicado, porque la lactancia se realiza a demanda y a veces es poco predecible.
- Si existe contraindicación para la lactancia, suspenderla de forma transitoria facilitando a la madre la extracción de la leche, que será desechada durante este tiempo, o de forma definitiva si la duración o el tipo de tratamiento lo requiere.
- La omisión de la lactancia materna sería el último recurso.

✓ Tener en cuenta algunos factores relativos al niño.

- Si el niño padece alguna patología de base (hepática o renal) puede tener mayor riesgo por los fármacos ingeridos por la madre.
- El ser prematuro es ya un factor de riesgo por sí mismo, pues metabolizan peor las drogas que los lactantes nacidos a término.
- La capacidad de metabolizar los medicamentos se va adquiriendo con la maduración, así los recién nacidos tienen más riesgo que los lactantes mayores.
- Un factor a tener en cuenta es la cantidad de leche ingerida. Un lactante alimentado exclusivamente con pecho a los 6 meses de vida toma más cantidad de leche (y por tanto puede recibir más cantidad de fármaco) que un lactante que ya ha iniciado la alimentación complementaria.
- En los primeros tres días de vida se produce el calostro. Fisiológicamente en este momento hay numerosos espacios entre las células alveolares mamarias, por lo tanto las drogas pueden pasar fácilmente a la leche materna. Sin embargo, la cantidad de calostro es baja por lo que la dosis que recibe el niño también es menor que cuando la producción de leche aumenta en los días

sucesivos. Dichos espacios se cierran a partir de la segunda semana tras el parto.

✓ Vigilancia estrecha del recién nacido.

- Es importante y útil en estos casos observar al niño y ser capaz de identificar síntomas inesperados que sin embargo puedan ser atribuidos al tratamiento de la madre. Estos pueden ser inespecíficos tales como letargia o alimentación escasa, o más específicos, entre los que se incluye la diarrea. Cada vez es algo más sencillo comprobar si estos síntomas en el lactante pueden ser atribuidos a dichos fármacos, pues la información disponible sobre las drogas y sus posibles efectos secundarios es día a día más amplia.
- Hay casos en los que podría incluso ser útil y necesario cuantificar los niveles del fármaco en la sangre del niño.

Como conclusión lo más relevante es destacar que aunque la lactancia materna es indiscutiblemente la mejor alimentación para el recién nacido, es fundamental considerar los efectos perjudiciales que puede conllevar la administración de medicamentos a la madre [96] [197].

c) ¿Dónde hallar información científica contrastada sobre el efecto de determinados fármacos en la lactancia del recién nacido?

En general es necesario acceder a fuentes de información donde se ofrezca información contrastada por entidades de prestigio científico, ya que disponen de comités encargados de revisar con periodicidad este tema. Existe bibliografía accesible en Internet. A continuación se mencionan algunas de las páginas web más representativas sobre esto:

- ✓ A nivel internacional, contamos con la información revisada cada cinco años por el Comité de Medicamentos de la Academia Americana de Pediatría en www.pediatrics.org, así como la base de datos ofrecida por la página de la National Library of Medicine (www.nlm.nih.gov/), y por La Leche League International en

www.lalecheleague.org. La FDA también dispone y ofrece información sobre lactancia materna y medicamentos, y periódicamente emite nueva información (www.fda.gov/fdac/features).

- ✓ A nivel nacional disponemos de la página web de la Asociación Española de Pediatría, <http://www.aeped.es> y de la base de datos del Servicio de Pediatría del Hospital Marina Alta de Denia, <http://www-e-lactancia.org>.

3.7.2. Otras sustancias no medicamentosas

Las más frecuentes son probablemente el tabaco, el alcohol, las drogas medicinales, y con menor frecuencia otras drogas de abuso. De forma genérica debemos desaconsejar el uso de estas sustancias a las madres que pretenden amamantar a sus hijos [96].

a) Drogas de abuso

- ✓ Nicotina:

La nicotina, al igual que el alcohol, puede cambiar el gusto y el olor de la leche provocando rechazo del pecho. La nicotina también inhibe la liberación de prolactina, disminuyendo la producción de leche, e interfiere en el reflejo de eyección. Al pasar la leche al niño, puede tener efectos adversos en este (escaso aumento de peso, mayor frecuencia de cólicos, etc.). A ello se suman los problemas derivados de la exposición pasiva al humo del tabaco. El índice leche/plasma es superior a 1 (1,5-3). Aunque no hay evidencia para decir que la cantidad de nicotina presente en la leche represente un grave riesgo para la salud del niño se debe intentar que la madre abandone este hábito; si la madre no puede dejar de fumar, no se debe suprimir la lactancia, ya que sus beneficios superan los posibles riesgos [198] [199]. En estas circunstancias se le aconseja que reduzca lo más posible el consumo de tabaco, que fume cigarrillos bajos en nicotina, que evite fumar durante un período superior a 2,5

horas antes de la toma de pecho y que no fume, ella ni ninguna otra persona, en la misma habitación donde está el niño [97] [199].

✓ Alcohol:

El consumo mantenido durante la lactancia puede originar disminución de la producción de leche en la madre y sedación en el niño, junto con fallo de desarrollo físico y psicomotor; globalmente este hábito en la madre pone en riesgo los adecuados cuidados del niño. Hay que aconsejar a la madre que no consuma alcohol, o al menos, que no lo haga tres horas antes de la toma de pecho y que limite la cantidad a un máximo de 0,5 g/Kg de peso corporal materno [97] [199].

✓ Anfetaminas, cannabis y LSD:

Estas sustancias tienen elevados índices leche/plasma y son claramente tóxicos para el bebé, pudiendo en algunos casos llegar a crear adicción en el lactante a través de la leche materna (es el caso de la heroína) [200] [97].

La metadona, en cambio, no comporta riesgo para el lactante, ya que pasa en cantidades mínimas a la leche materna. Además, se ha comprobado que el amamantamiento tiene un efecto beneficioso en estos niños, mejorando la evolución del síndrome de abstinencia neonatal y disminuyendo los días de hospitalización. No está claro si esto se debe al beneficio en sí mismo de la lactancia materna o a las bajas concentraciones de metadona en la leche materna que pasarían al lactante [97] [201].

✓ Cafeína y otras metilxantinas

Se encuentran en el café, té, refrescos con cafeína, chocolate...

El consumo crónico de estas bebidas durante el embarazo puede producir un síndrome de abstinencia neonatal, siendo preciso reducir la cantidad ingerida; hay casos descritos en la literatura que lo muestran, como el publicado por Martín et al. [202].

Existen dudas sobre la cantidad exacta de cafeína que puede afectar al lactante [203]. En un trabajo llevado a cabo en Pelotas (Brasil) se objetivó que la mayor prevalencia de despertares nocturnos en lactantes de 3 meses de edad cuyas madres tomaban café se produjo en las que habían consumido \geq 300 mg de cafeína al día durante el embarazo y en el postparto, aunque la diferencia no fue significativa [204].

b) Plantas medicinales

Existe cada vez mayor tendencia a consumir productos de herbolario que contienen plantas a las que se atribuye propiedades medicinales. Es difícil valorar si estos preparados son seguros e inocuos durante la lactancia ya que una amplia variedad de ellos contienen plantas con concentraciones diferentes, pueden estar contaminados, no han sido siempre sometidas a controles de calidad... [97].

Se conoce que los efectos de algunas plantas en la lactancia pueden ser negativos, provocando disminución de la producción de leche. Tal es el caso de la alcachofa, el anís, el regaliz, el lúpulo o el romero. Otras plantas tomadas en cantidad suficiente y por tiempo suficiente pueden ser tóxicas para el niño y/o la madre: nuez moscada, hinojo... [96].

3.7.3. Infecciones maternas

Antes de tomar una decisión sobre situaciones que puedan suponer una contraindicación para la lactancia materna, se debe realizar una valoración individualizada, considerando los grandes beneficios de la alimentación al pecho frente a los posibles riesgos. Si se considera necesaria la interrupción temporal de la lactancia, se aconsejará a la madre que se vacíe con frecuencia las mamas, de forma manual o con sacaleches, para mantener la producción de leche y poder reanudar la lactancia sin problemas.

La leche humana no es estéril puesto que con frecuencia contiene microorganismos de la piel de la madre. A pesar de que podría ser una fuente

de microorganismos patógenos, son muy pocas las infecciones maternas en las que está realmente indicado el cese de esta forma de alimentación. En la mayoría de las infecciones los niños ya han sido expuestos a los agentes infecciosos durante el periodo prodrómico: el cese de la lactancia supondría interrumpir el paso de anticuerpos y de otros factores protectores contenidos en dicha leche desde la madre hasta el niño, siendo, por tanto contraproducente [100] [205].

A continuación se exponen algunos casos y situaciones de infecciones y las recomendaciones sobre cómo actuar.

- ✓ Las infecciones bacterianas de la madre raramente se complican con el paso de la infección a través de la leche. Las madres con mastitis o con un absceso en una mama deben continuar lactando con el otro pecho.
- ✓ De igual forma, la tuberculosis raramente se transmite por la leche materna, pero sí puede hacerlo por el esputo si la madre está infectada. En caso de tuberculosis pulmonar materna en la fase contagiosa, no tratada o tratada durante menos de tres semanas en el momento del parto, la Academia Americana de Pediatría recomienda separar al niño de la madre, pero permite continuar la lactancia con leche materna administrada con biberón; una vez tratada la enfermedad, cuando la madre ya no es contagiosa, se continuaría amamantando. Por su parte, la OMS en caso de tuberculosis pulmonar materna recomienda no separar al niño de la madre, y continuar con la lactancia materna, pero teniendo en cuenta los siguientes consejos: limitar el contacto estrecho entre la madre y el niño, utilizar mascarilla, lavarse las manos de una manera cuidadosa e identificar el resto de miembros de la familia que puedan estar contagiados con la enfermedad. Además se aconseja administrar al niño isoniacida durante 6 meses una vez descartada tuberculosis activa en el niño. No hay ningún tipo de restricción en la lactancia materna directa si la madre presenta

tuberculosis en fase no contagiosa, o extrapulmonar [97] [206] [207] [208].

- ✓ Las infecciones fúngicas (como es la vaginitis por *Cándida*) no contraindican la lactancia materna, y tampoco lo hacen el tratamiento de la madre con algunos antifúngicos. Sin embargo, se desconoce el efecto que otros tratamientos (como el itraconazol o terbinafina) pueden tener en el niño que recibe lactancia materna [100] [197].
- ✓ En cuanto a las infecciones víricas, en la mayoría de ellas se recomienda continuar con la lactancia materna. Existen muy pocas excepciones a esto. A continuación se expone lo relacionado con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el citomegalovirus (CMV).
 - El VIH puede transmitirse de manera vertical durante la gestación o la lactancia materna. En los países desarrollados se recomienda la lactancia artificial por este motivo. En los que están en vías de desarrollo, en caso de que económicamente se pueda asegurar la alimentación con fórmula, esta está indicada también. Sin embargo, en los países subdesarrollados, donde la malnutrición y las infecciones constituyen la primera causa de muerte, es preferible recomendar la lactancia materna: la pobreza hace que no pueda garantizarse la alimentación artificial, existiendo un riesgo todavía mayor de enfermedad y muerte [97] [100] [206] [209].
 - El CMV puede excretarse de manera intermitente en la saliva, orina, secreciones genitales y leche materna durante varios años después de la infección primaria, y también en caso de reactivación de la forma latente. La infección fetal o postnatal puede adquirirse a partir de madres con infección primaria o durante una reactivación, y ocurre más frecuentemente cuando el niño pasa por el canal del parto o ya en el periodo postnatal. Sin embargo, esta infección no es común entre los recién nacidos a término debido al paso transplacentario de anticuerpos [206] [209]. En los niños prematuros, especialmente en los menores de 32 semanas de edad gestacional al nacimiento, está discutida la recomendación de la lactancia materna si la madre es CMV seropositiva, puesto que

estos niños podrían no tener los anticuerpos protectores de su madre [206]. ¿Merecería la pena suspender la lactancia materna y con ella los numerosos beneficios que esta aporta a los prematuros (protección frente a la sepsis, frente la enterocolitis necrotizante...)? Hay estudios que sugieren que la incidencia y severidad de la infección por CMV en niños prematuros alimentados con leche de madre CMV positivo es baja [210] [211]. Además se ha demostrado que el virus podría inactivarse con la pasteurización de la leche humana y que la carga viral podría reducirse congelando la leche a -20°C [206]. Estos hallazgos apoyarían la recomendación de la lactancia materna incluso si la madre es portadora de CMV.

- ✓ En cuanto a las infecciones por parásitos, como es el paludismo, se puede continuar con la lactancia materna siempre y cuando el estado de la madre lo permita. A pesar de que antipalúdicos como la quinina, la cloroquina o la hidroxiclороquina pueden excretarse en cantidades variables en la leche, los tres son considerados compatibles con la lactancia. En caso de déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa la quinina debe retirarse. Y de manera similar, la primaquina tampoco debería emplearse en caso de déficit de este enzima [206] [209].

3.7.4. Enfermedades no infecciosas maternas

- ✓ Miastenia gravis

La enfermedad produce un bloqueo neuromuscular. Existen dos formas de dicha enfermedad: congénita y adquirida. La forma más frecuente, la miastenia gravis adquirida, obedece a un trastorno autoinmunitario que da lugar a la formación de anticuerpos antirreceptor de la acetilcolina con una menor respuesta de la placa motora terminal a la acetilcolina. Dichos anticuerpos pueden atravesar la placenta y ser responsables de la miastenia neonatal transitoria, que se manifiesta por insuficiencia respiratoria, succión débil, hipotonía y escasa actividad

motora espontánea. Los anticuerpos anti-Ach también pueden pasar por la leche materna, por lo que algunos autores no recomiendan la alimentación al pecho durante las crisis miasténicas graves [97] [215] [216].

✓ Enfermedades crónicas

Algunas enfermedades crónicas (como cardiopatías, fibrosis quística, colitis ulcerosa, Crohn, epilepsia, depresión, conectivopatías...) no tienen una contraindicación absoluta de lactancia materna. La decisión de amamantar o no depende de la gravedad de la enfermedad y de la discapacidad que produzca en la madre. Si la situación materna lo permite y los fármacos utilizados son compatibles con la lactancia, sí es posible dar el pecho. Hay algunas medicaciones, como los psicofármacos que pueden tener un efecto sedante y condicionar una succión débil en el lactante, por lo que es preciso vigilar de una manera estrecha al niño. Al mejorar progresivamente el metabolismo del recién nacido para eliminar el fármaco, dicho efecto suele desaparecer [97].

✓ Galactosemia

En los niños con galactosemia se debe excluir la galactosa tan pronto como se conozca el diagnóstico, con el fin de evitar o disminuir la cirrosis hepática, el retraso mental, las cataratas y la hipoglucemia. Por tanto, la lactancia materna está contraindicada [100] [217].

✓ Fenilcetonuria

Los niños con fenilcetonuria, debido al déficit en fenilalanin hidroxilasa, son incapaces de degradar la fenilalanina por la vía de la tiroxina. El tratamiento de esta metabolopatía se basa en una dieta que restringe la fenilalanina. De manera tradicional se prohibía la lactancia materna debido a las dificultades existentes al intentar cuantificar y controlar la cantidad de fenilalanina que se administraba al lactante. Debido a que la fenilalanina es también un aminoácido esencial en estos pacientes, la dieta debe aportar una cantidad adecuada y necesaria para

mantener unos niveles en sangre considerados como seguros para mantener el crecimiento y el desarrollo mental dentro de los parámetros de la normalidad. Ya hay estudios más recientes que han demostrado que es posible controlar los niveles de fenilalanina usando la leche humana como fuente de esta [218]. La leche materna tiene un contenido relativamente bajo de fenilalanina (29-64 mg/dl), por lo que se puede administrar junto con una leche especial sin fenilalanina, controlando los valores de este aminoácido en sangre (deben estar entre 2 y 6 mg/dl), para ajustar en función de ello la cantidad de leche materna [97]. Por tanto, estos lactantes podrían ser alimentados parcialmente con leche humana, siempre y cuando se les suplemente con una fórmula sin fenilalanina y se les vigile estrechamente [100].

3.8. LACTANCIA MATERNA E ICTERICIA

La ictericia es el color amarillo de la piel causado por una concentración elevada de bilirrubina en sangre. La ictericia neonatal es fisiológica y normal y se debe al aumento de bilirrubina que tiene lugar por el catabolismo de la hemoglobina, que está aumentado por el exceso de hemólisis durante los primeros días de vida [97].

La bilirrubina indirecta es un antioxidante, y por tanto, beneficiosa. Sin embargo, puede ser tóxica para el sistema nervioso central del neonato (kernicterus) cuando la bilirrubina indirecta o no conjugada alcanza niveles muy elevados en sangre, y generalmente en situaciones patológicas (prematuridad, sepsis neonatal, hemólisis grave, hepatopatía), pudiéndose dañar las células de los ganglios basales; producirse sordera, parálisis cerebral e incluso la muerte [97] [212]. No se puede saber la concentración sanguínea exacta por encima de la cual la bilirrubina indirecta o libre tiene efectos tóxicos para un determinado niño, pero rara vez aparece el kernicterus si los niveles séricos son inferiores a 25 mg/dl. Tampoco se conoce con precisión el tiempo de exposición que se requiere para que se produzcan dichos efectos tóxicos [10].

Se considera que existen dos tipos de ictericia asociados a la lactancia materna: uno de presentación más precoz y en relación a una lactancia no adecuada, (“ictericia por lactancia materna”) y el segundo, de presentación más tardía, asociado a algunas sustancias concretas de la leche (“ictericia por la leche humana”) [100] [213].

3.8.1. Fase temprana de la ictericia: ictericia por lactancia materna

Este tipo de ictericia se produce en un contexto en que la lactancia no está siendo óptima. Está relacionada con el hambre y con el retraso en la eliminación del primer meconio. Si no existe una buena ingesta, disminuye el tránsito intestinal y aumenta la reabsorción de bilirrubina a través de la circulación enterohepática.

Se sabe que los niveles de bilirrubina sérica durante los primeros cinco días de vida no se diferencian en los recién nacidos alimentados correctamente con lactancia materna de los alimentados con fórmula preparada. La lactancia ideal con leche materna implica comenzar a amamantar en la primera hora de vida seguido de otras 10-12 tomas al día evitando agua y otros alimentos suplementarios. Además es precisa una postura adecuada de tal manera que se pueda asegurar una succión e ingesta correctas. Se considera aceptable perder como máximo un 8% del peso al nacimiento, no más.

A pesar de intentar una alimentación adecuada con leche materna, hay lactantes que alcanzan unos niveles de bilirrubina mayores a los esperados para sus días de vida. Aunque existen autores que consideran estos niveles de bilirrubina como “normales” o “esperables”, hay evidencia de que este aumento es, en realidad, anormal. La deprivación calórica y una reducción en el número de tomas aumentan la circulación enterohepática y son causa de ictericia. Este tipo de hiperbilirrubinemia puede prevenirse o tratarse educando a las madres y animándolas a dar el pecho tantas veces como sea posible. Actualmente se sabe que el volumen de leche producida por la madre lactante está íntimamente relacionado con el momento en que se comienza la lactancia y la frecuencia de esta, con el vaciamiento de cada una de las mamas en las tomas, la posición del niño durante el amamantamiento y la habilidad de este para succionar de una manera correcta. Es conveniente que el bebé amamantado haga más de ocho tomas al día los tres primeros días. Además, cuanto más precoz es la primera toma, antes se elimina el meconio. Todos estos puntos son importantes durante todo el tiempo de la lactancia, pero especialmente en los primeros días, cuando todavía se está estableciendo esta. La administración de agua u otros alimentos también disminuye el volumen total de leche producido por la madre, lo que disminuye la ingesta calórica del niño, produciéndose un estado de “hambre” o de “ayuno”. Esto está también descrito en humanos adultos y en otros mamíferos adultos, y se conoce como “hiperbilirrubinemia de ayuno”. Se caracteriza por una elevación en la bilirrubina no conjugada en 1-2 mg/dl, lo cual ocurre prácticamente en todos los adultos después de 24 horas de ayuno [97] [213].

3.8.2. Fase tardía de la ictericia: ictericia por leche materna

El segundo tipo de ictericia es el de presentación algo más tardía (a partir de la tercera semana de vida), y se observa en el 2-4% de los niños amamantados. Se asocia a un factor propio de la leche humana que desconjuga la bilirrubina intestinal y que, por tanto, favorece la reabsorción de la bilirrubina indirecta. Se han implicado diferentes agentes, entre los que se encuentra el pregnano-3 α , el 20 β -diol, los ácidos grasos libres, la β glucuronidasa...[100], y se ha asociado también a mutaciones en el gen UGT1A1, responsables además del Síndrome de Gilbert [214].

Se han publicado las curvas de evolución de la hiperbilirrubinemia indirecta en el recién nacido a término sano alimentado correctamente con lactancia materna exclusiva. Es más prolongada (más de un mes), pero no más elevada que la del bebé alimentado con lactancia artificial. Las recomendaciones actuales desaconsejan interrumpir la lactancia durante 12-24 horas para comprobar si la ictericia es debida a la lactancia materna [100].

3.8.3. Fototerapia y lactancia materna

A veces, las costumbres y rutinas hospitalarias dificultan el mantenimiento y la prolongación de la lactancia materna cuando los niños ingresan para fototerapia. Dicho ingreso suele conllevar la separación del bebé de su madre y la administración de suero terapia intravenosa. Por todo esto se reducen las tomas de lactancia materna, lo que ocasiona que aumente la circulación enterohepática (también la ictericia) y que la madre disminuya la producción de su leche. Además la madre puede tener la sensación de culpabilidad al pensar que ella es la responsable de la enfermedad del niño. Lo ideal en caso de que ingresen para fototerapia es, por tanto, permitir la lactancia materna a demanda y exclusiva (el agua de la leche humana es suficiente), e ingresar a los bebés junto a la madre [97].

OBJETIVOS

- Evaluar las características epidemiológicas de la muestra estudiada, de acuerdo a los subgrupos establecidos previamente (bronquiolitis vs otros diagnósticos).
- Estudiar la presencia de determinados factores de riesgo en la población estudiada.
- Valorar la influencia de la lactancia materna y duración de ésta como posible factor protector frente a la incidencia de bronquiolitis.
- Valorar la influencia del tabaquismo prenatal y postnatal (materno y/o paterno) como posibles factores de riesgo frente a la incidencia de bronquiolitis.

SUJETOS Y MÉTODOS

1. LA MUESTRA

Se estudiaron 5212 pacientes (3054 varones y 2158 mujeres) de hasta 12 meses de edad ingresados en la Sección de Lactantes del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús desde enero de 2003 hasta junio 2009. De ellos, 1721 habían ingresado con el diagnóstico de bronquiolitis, el resto (3491 pacientes) con patologías diferentes.

En nuestra muestra definimos bronquiolitis como primer episodio de dificultad respiratoria (polipnea, tiraje, distensión torácica), y/o sibilancias de predominio espiratorio (aunque en las formas más graves puede existir silencio en la auscultación) con signos previos de infección viral de las vías respiratorias superiores.

Para valorar la gravedad y la necesidad o no de ingreso hospitalario de las bronquiolitis asistidas en el servicio de Urgencias se aplicó la puntuación clínica de Wood-Downes modificada por Ferres.

FIGURA I: score de Wood-Downes (modificado por Ferres)

	0	1	2	3
Sibilancias	No	Final de la espiración	Toda la espiración	Inspiración y espiración
Tiraje	No	Subcostal + Intercostal inferior	1 + Supraclavicular + Aleteo	2 + Intercostal superior + Supraesternal
FR (rpm)	< 30	31-45	46-60	> 60
FC (lpm)	< 120	> 120		
Entrada de aire	Buena y simétrica	Regular y simétrica	Disminuida	Tórax silente
Cianosis	No	Sí		

Crisis leve: 1-3 puntos. Crisis moderada: 4-7 puntos. Crisis grave: 8-14 puntos.

FR (rpm): frecuencia respiratoria, respiraciones por minuto. FC (lpm): frecuencia cardiaca, latidos por minuto.

En general se seguían los siguientes criterios:

✓ Ingreso en UCI:

- Bronquiolitis grave (puntuación de Wood-Downes > 7) que no mejora con O₂.
- Saturación de O₂ < 90% (PO₂ < 60 mmHg) con O₂ al 40%, pCO₂ > 65 mmHg.
- Bradicardia (frecuencia cardíaca < 120 lpm en < 6 meses; < 100 lpm entre 6 y 12 meses; < 90 lpm entre 1-2 años).
- Pausas de apnea con bradicardia o desaturación de O₂.
- Afectación del nivel de conciencia.

✓ Ingreso en sala:

- Distrés respiratorio importante, frecuencia respiratoria > 60 rpm o necesidad de oxigenoterapia para mantener la Saturación de O₂ > 94%.
- Rechazo del alimento (ingestión < 50% de su dieta habitual).
- Niños de alto riesgo: edad < 6 semanas, prematuros < 35 semanas, enfermedad cardiopulmonar crónica, historia de pausas de apnea previa, inmunodeprimidos.

✓ Derivación a domicilio:

- Niños que no tienen signos de hipoxia ni distrés respiratorio importante (frecuencia respiratoria < 60 rpm y saturación de O₂ mantenida > 94% con aire ambiental), con capacidad de alimentación suficiente y con la posibilidad de control médico ambulatorio en 24-48 horas.

2. EL CUESTIONARIO

Una vez que el paciente había sido ingresado en el hospital y al realizar la historia clínica del paciente, se solicitaba verbalmente el consentimiento a los padres o tutores para la realización de un cuestionario.

La decisión de llevar a cabo la investigación por medio de una encuesta surgió tras analizar el propósito que perseguíamos y el amplio y diverso grupo de pacientes al que iba dirigida, y concluir que un cuestionario correctamente realizado y cumplimentado era adecuado para la obtención de los datos necesarios. Asimismo este tipo de metodología no requiere de recursos humanos o económicos especiales que dificulten su realización.

En el mencionado cuestionario se distinguían varios apartados:

- ✓ *Datos biográficos*, con la edad gestacional en el momento del nacimiento, el peso del recién nacido, la edad de ambos padres, y la edad del niño en el momento del ingreso.
- ✓ *Datos relacionados con el consumo tabáquico*: si alguno de los padres (o ambos) fumaron durante el embarazo, si lo hacían en el periodo del ingreso, y la cantidad diaria de cigarrillos consumidos.
- ✓ *Datos en relación a la alimentación del pequeño*: si se inició la lactancia materna, y la duración de esta.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa comercial SPSS para Windows, versión 15.0. Se analizaron los resultados de las variables numéricas en medias y desviaciones estándar y las variables cualitativas en porcentajes. Se estudiaron las diferencias de las variables numéricas después de comprobar su ajuste a una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, usando el test de la t de Student si la distribución era paramétrica y el de Mann-Whitney cuando no lo era. Se analizaron las tablas de contingencia para variables cualitativas utilizando el test de chi cuadrado.

Se estudió mediante regresión logística binaria la relación con las variables analizadas, partiendo del modelo máximo y sacando progresivamente las variables que no presentaban significación estadística.

Para analizar la sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo y negativo se usó el paquete estadístico online *Interactive statistical Calculation Pages* <http://www.statpages.org/ctab2x2.html>

RESULTADOS

1. DIAGNÓSTICOS AL ALTA

La clasificación de los diferentes diagnósticos al alta de los niños incluidos en la muestra, y su separación por género, se muestran en la tabla VIII.

TABLA VIII: DIAGNÓSTICOS DE LA MUESTRA			
	<i>NIÑOS</i>	<i>NIÑAS</i>	<i>TOTAL</i>
<i>GASTROENTERITIS AGUDA</i>	386	245	631
<i>PAUSAS APNEA</i>	134	112	246
<i>INFECCIÓN URINARIA</i>	259	141	400
<i>NEUMONÍA</i>	193	189	382
<i>SÍNDROME FEBRIL</i>	502	348	850
<i>BRONQUIOLITIS</i>	1027	694	1721
<i>VÓMITOS</i>	107	98	205
<i>RESTO DIAGNÓSTICOS</i>	446	331	777
<i>TOTAL</i>	3054	2158	5212

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS INGRESADOS

En la Tabla IX se muestra la media de edad (en meses) del total de la muestra y el intervalo de confianza al 95% para la media de edad de dicha muestra.

EDAD

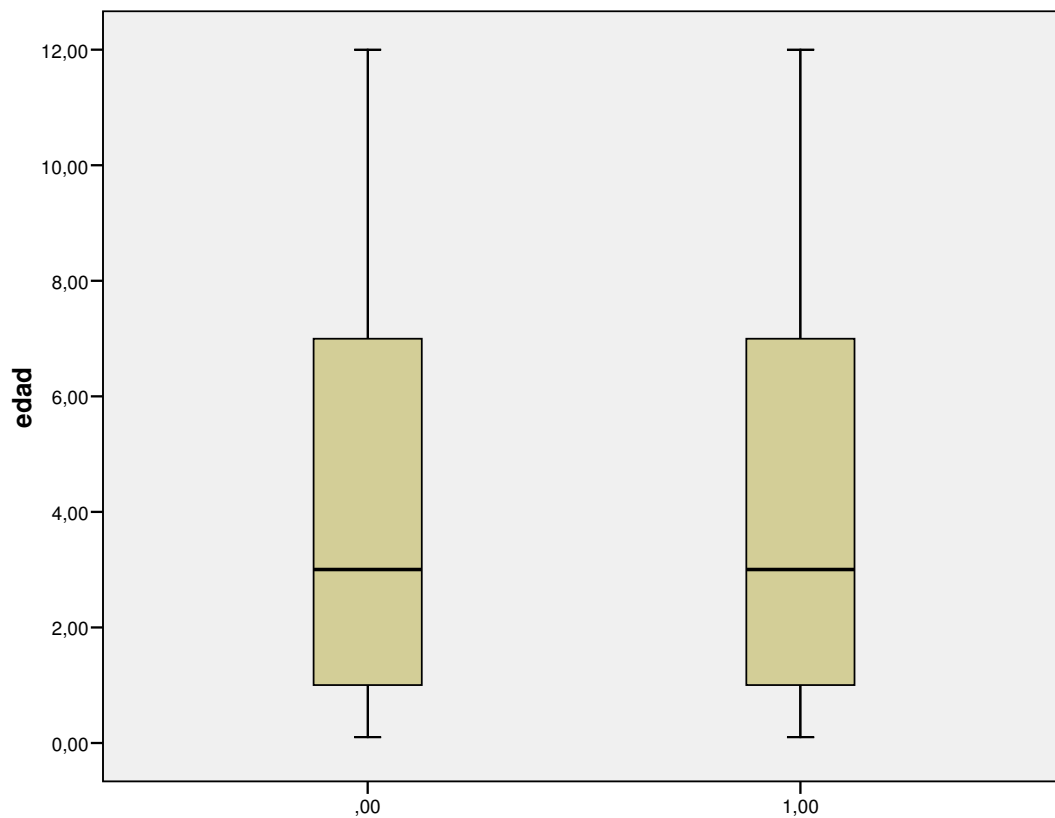
TABLA IX: EDAD DE LOS NIÑOS DE LA MUESTRA		
		Estadístico
Edad media (meses)		4.16
Intervalo de confianza para la media al 95% (meses)	Límite inferior	4.06
	Límite superior	4.26

En las Figuras II-VII se presentan algunas características de los niños estudiados.

SEXO

En la Figura II se muestra en un gráfico de cajas la distribución de la muestra según el sexo y edad de los pacientes.

Figura II: distribución de la edad según el sexo de los pacientes.

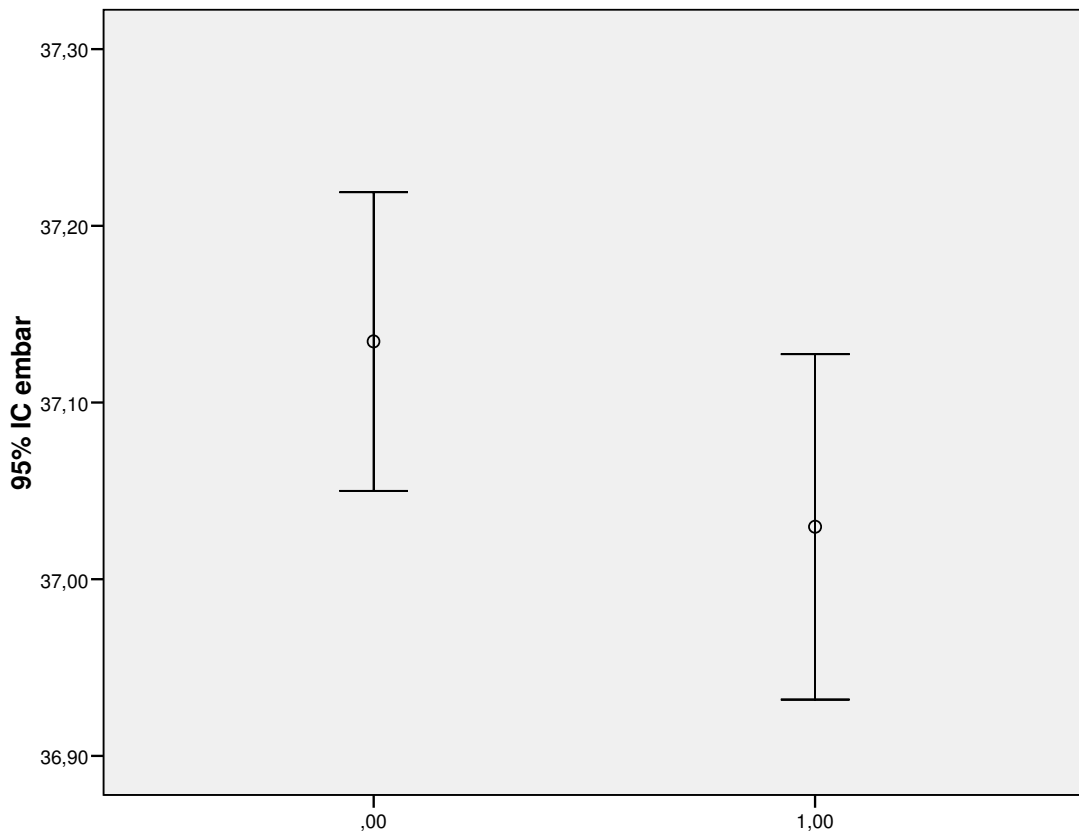


Leyenda: 0 hombre y 1 mujer

TIEMPO DE EMBARAZO

En la Figura III se presenta la media del tiempo de embarazo (en semanas) y el intervalo de confianza al 95% para dicha media, en función de los diagnósticos establecidos (bronquiolitis vs otros diagnósticos).

Figura III: tiempo medio de la edad gestacional (semanas) en función del diagnóstico.



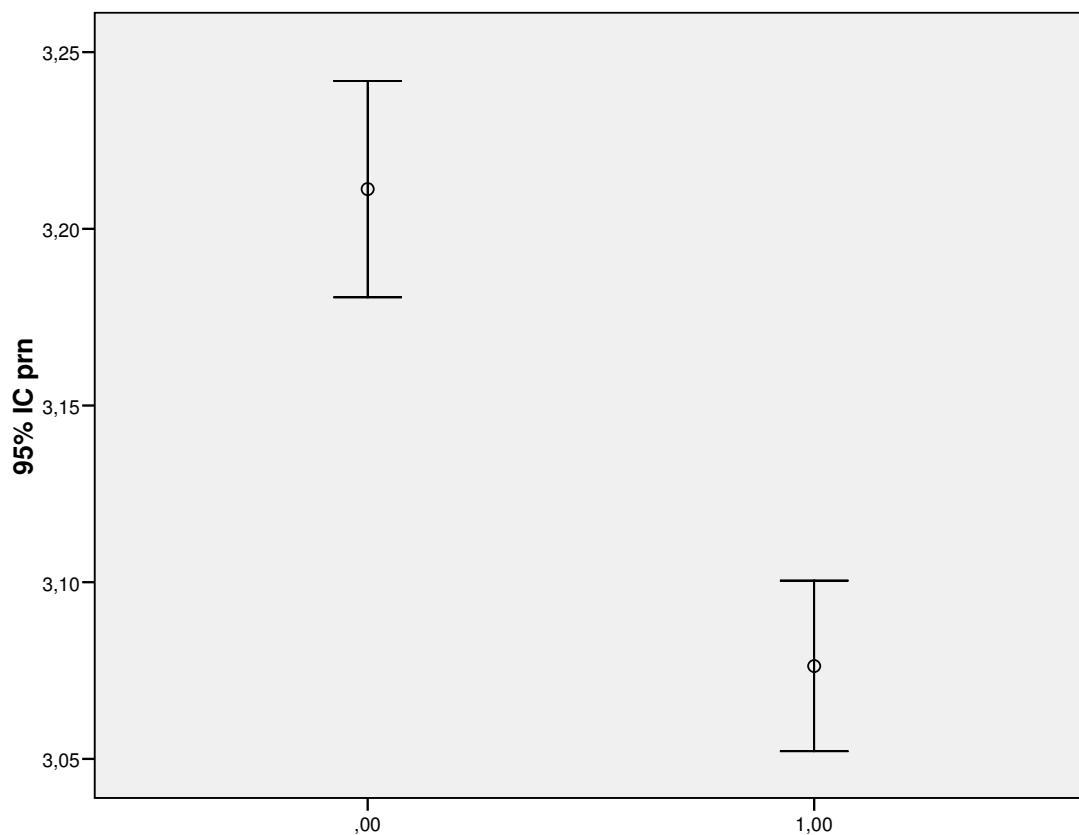
Leyenda: 0 no bronquiolitis y 1 sí bronquiolitis

Tiempo medio de la edad gestacional (semanas) en el total de la muestra:
37.09 (DS 2.26)

PESO AL NACIMIENTO

En la Figura IV se presenta la media del peso del recién nacido (en kilogramos) y el intervalo de confianza al 95% para dicha media, en función de los diagnósticos establecidos (bronquiolitis vs otros diagnósticos).

Figura IV: peso al nacimiento en función del diagnóstico.



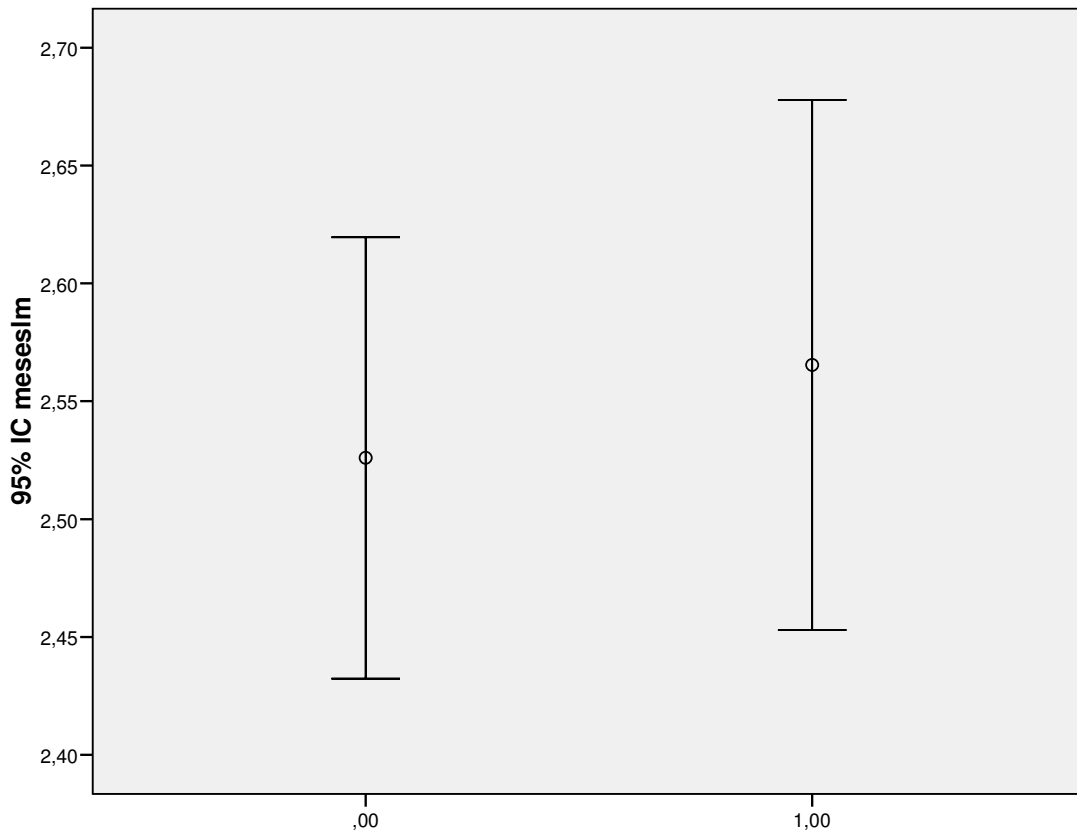
Leyenda: 0 no bronquiolitis y 1 sí bronquiolitis

Peso medio del recién nacido (en kilogramos) en el total de la muestra: 3.15 (DS 0.73)

TIEMPO DE LACTANCIA MATERNA

En la Figura V se muestra la media de tiempo de lactancia materna (en meses) y el intervalo de confianza al 95% para dicha media, en función de los diagnósticos establecidos (bronquiolitis vs otros diagnósticos).

Figura V: tiempo de lactancia materna en función del diagnóstico.



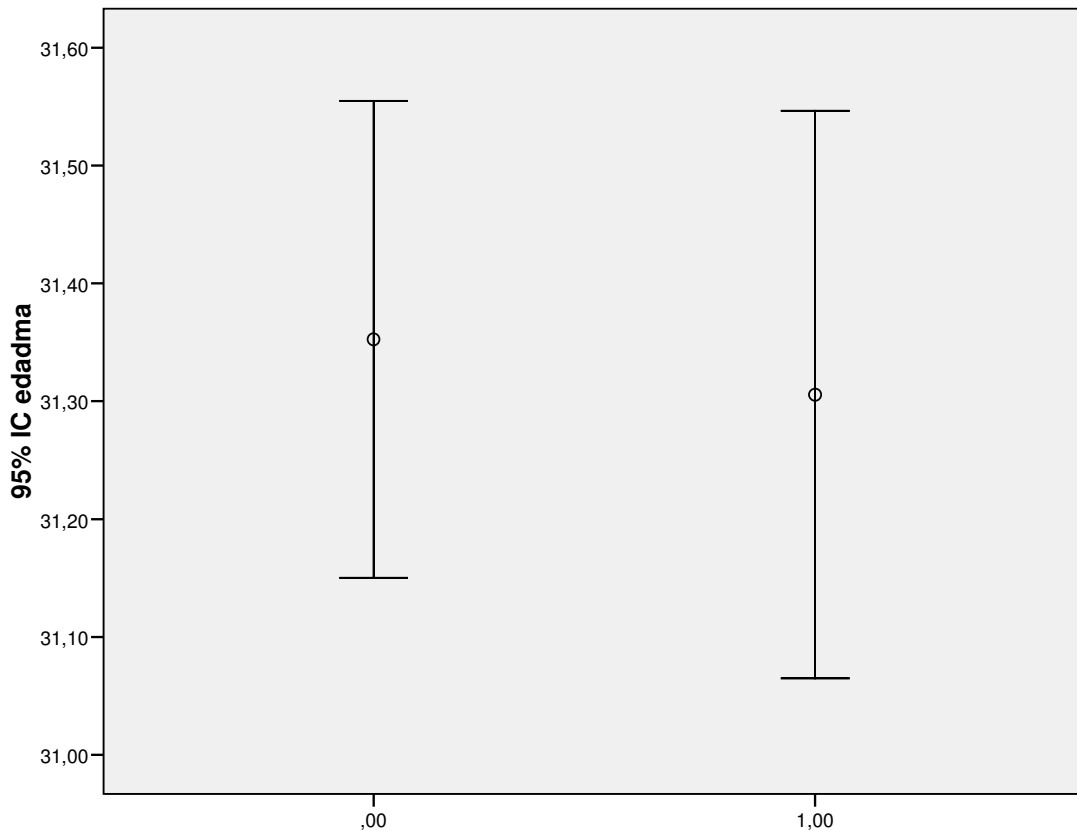
Leyenda: 0 no bronquiolitis y 1 sí bronquiolitis

Tiempo medio de duración de la lactancia materna (meses) en el total de la muestra: 2.54 (DS 2.24); rango: 0.5-12 meses

EDAD DE LA MADRE

En la Figura VI se expone la media de la variable edad materna (en años) y el intervalo de confianza al 95% para dicha media, en función de los diagnósticos establecidos (bronquiolitis vs otros diagnósticos).

Figura VI: edad de la madre en función del diagnóstico.



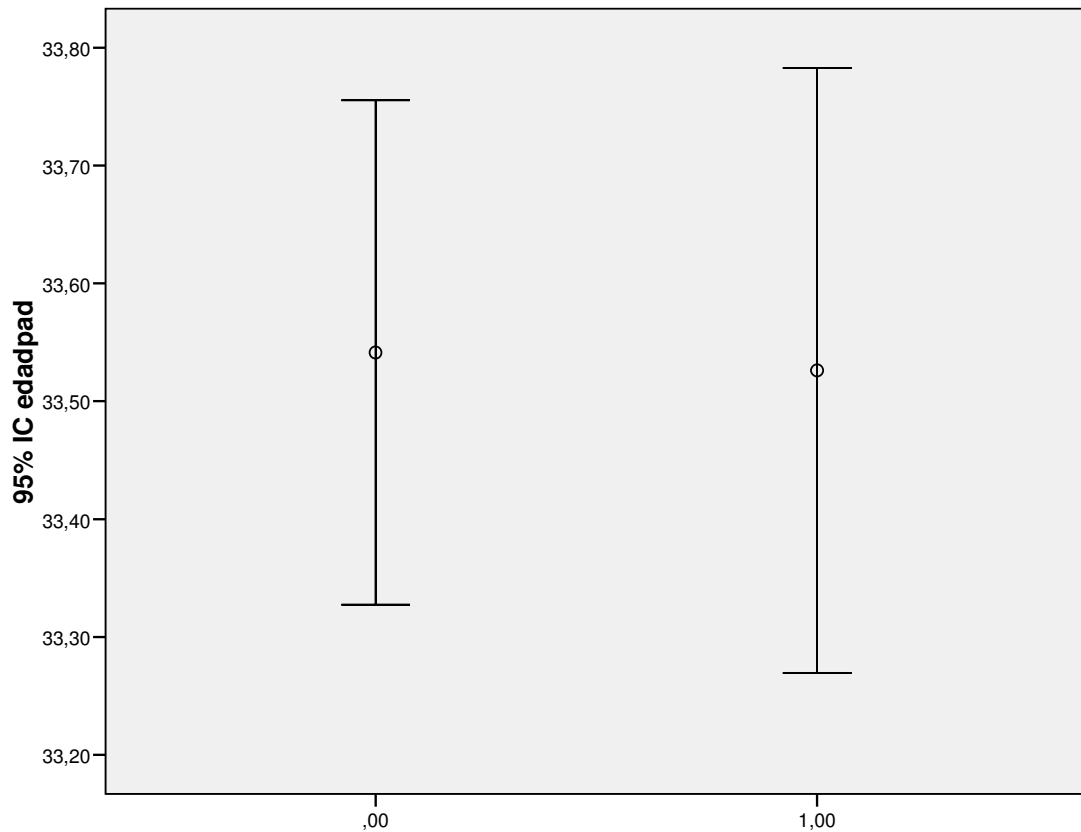
Leyenda: 0 no bronquiolitis y 1 sí bronquiolitis

Edad media de la madre (años) en el total de la muestra: 31.33 (DS 5.49)

EDAD DEL PADRE

En la Figura VII se expone la media de la variable edad paterna (en años) y el intervalo de confianza al 95% para dicha media, en función de los diagnósticos establecidos (bronquiolitis vs otros diagnósticos).

Figura VII: edad del padre en función del diagnóstico.



Leyenda: 0 no bronquiolitis y 1 sí bronquiolitis

Edad media del padre (años) en el total de la muestra: 33.53 (DS 5.80)

3. DISTRIBUCIÓN DE ALGUNOS FACTORES ESTUDIADOS EN LA POBLACIÓN ANALIZADA

La muestra global de los pacientes estudiados (n= 5212) presenta los siguientes factores de riesgo y/o protección (Tabla X):

TABLA X: DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO ESTUDIADOS EN EL TOTAL DE LA POBLACIÓN ANALIZADA	
Tabaquismo materno durante el embarazo	1094
Tabaquismo de al menos uno de los dos progenitores	2630
Tabaquismo materno	1363
Tabaquismo paterno	2097
Inicio de la lactancia materna	4047
Lactancia materna a los 3 meses	1492
.....- muestra total con edad \geq 3 meses	2980
.....- muestra de bronquiolitis \geq 3 meses	1010
Embarazo > 36 semanas de edad gestacional	4697
Peso al nacimiento < 2200 gramos	516

3.1. PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO SEGÚN DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITIS

En la Tabla XI se muestra la presencia de determinados factores en los niños diagnosticados de bronquiolitis y su significación estadística. Todos los factores expuestos mostraron diferencia significativa, a excepción de la alimentación con lactancia materna a los 3 meses de edad.

TABLA XI: PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO SEGÚN DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITIS		
	Bronquiolitis	p
Tabaquismo materno durante el embarazo	443	< 0.0001
Tabaquismo de al menos uno de los dos progenitores	966	< 0.0001
Tabaquismo materno	555	< 0.0001
Tabaquismo paterno	760	< 0.0001
Inicio de la lactancia materna	1296	0.006
Lactancia materna a los 3 meses	527	N.S
Embarazo > 36 semanas de edad gestacional	1515	< 0.001
Peso al nacimiento < 2200 gramos	196	0.012

3.2. ODDS RATIOS DE FACTORES DE RIESGO ESTUDIADOS SEGÚN DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITIS

Se realizaron las odds ratios de los factores estudiados, hallándose los resultados de la Tabla XII. Como se muestra en la tabla, algunos de los factores pueden considerarse “de riesgo” (el tabaquismo materno durante el embarazo, el tabaquismo de al menos uno de los dos progenitores, el tabaquismo materno, el paterno y el peso al nacimiento < 2200 gramos); otros factores se considerarían “de protección” (embarazo mayor de 36 semanas de edad gestacional, iniciar la alimentación con lactancia materna), mientras que la lactancia materna a los 3 meses de edad parece ser un factor indiferente.

TABLA XII: ODDS RATIOS DE LOS FACTORES DE RIESGO ESTUDIADOS EN LOS NIÑOS DIAGNOSTICADOS DE BRONQUIOLITIS		
	OR	IC 95%
Tabaquismo materno durante el embarazo	1.514	1.319-1.737
Tabaquismo de al menos uno de los dos progenitores	1.405	1.251-1.578
Tabaquismo materno	1.581	1.391-1.796
Tabaquismo paterno	1.279	1.138-1.439
Inicio de la lactancia materna	0.823	0.718-0.943
Lactancia materna a los 3 meses	0.950	0.818-1.104
Embarazo mayor de 36 semanas de edad gestacional	0.724	0.600-0.873
Peso al nacimiento < 2200 gramos	1.276	1.057-1.540

3.3. DIFERENCIAS ENTRE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SEGÚN EL DIAGNÓSTICO (BRONQUIOLITIS vs OTROS DIAGNÓSTICOS)

Hemos comparado con el Test de Mann-Whitney la media de una serie de variables cuantitativas de los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis y de aquellos con otras patologías. Obtenemos una diferencia significativa en las variables siguientes: edad del lactante; tiempo de embarazo hasta el parto, peso al nacimiento y meses de lactancia materna. No obtenemos, por el contrario, diferencias significativas en la edad de la madre ni en la edad del padre entre ambos grupos. Tabla XIII.

TABLA XIII: COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE DIFERENTES VARIABLES EN EL GRUPO DE BRONQUIOLITIS FRENTE AL DE OTROS DIAGNÓSTICOS			
	Bronquiolitis Media (DS)	Otros diagnósticos Media (DS)	Significación
Edad	4.43 (3.22)	4.02 (3.55)	< 0.0001
Tiempo embarazo	36.93 (2.37)	37.16 (2.21)	0.028
Peso al nacimiento	3.100 (0.580)	3.181 (0.780)	< 0.0001
Meses de Lactancia Materna	2.71 (2.14)	2.45 (2.29)	< 0.0001
Edad de la madre	31.32 (5.56)	31.33 (5.46)	NS
Edad del padre	33.49 (5.67)	33.55 (5.86)	NS

4. ECUACIONES DE REGRESIÓN

En análisis multivariante se calculó la regresión lineal múltiple para las siguientes variables dependientes: bronquiolitis en el total de los estudiados, bronquiolitis en los menores de 6 meses y bronquiolitis en los mayores de 6 meses.

4.1. BRONQUIOLITIS EN EL TOTAL DE LOS ESTUDIADOS

La bronquiolitis en el total de los estudiados varía en función de la edad del lactante, el tabaquismo materno (presente o ausente) y la duración del embarazo (≥ 36 semanas o menor), con una r^2 de 0.180 para una significación de $p < 0.0001$. Los coeficientes de regresión de las variables y sus intervalos de confianza son los siguientes: Tabla XIV.

TABLA XIV: RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE PARA LA PRESENCIA DE BRONQUIOLITIS EN EL TOTAL DE LOS ESTUDIADOS			
	B	IC para B al 95%	Significación
Edad	1.020	1.001 – 1.044	0.004
Fuma madre	1.555	1.360 – 1.778	< 0.0001
Embarazo ≥ 36 semanas	0.773	0.634 – 0.943	0.011

La ecuación de regresión lineal para la bronquiolitis en el total de los estudiados es:

Presencia de bronquiolitis = $0.840 + 1.020 \times \text{edad} + 1.555$ (si fuma la madre) – 0.773 (si el embarazo ≥ 36 semanas)

4.2. BRONQUIOLITIS EN LOS PACIENTES MENORES DE 6 MESES

La bronquiolitis en los menores de 6 meses varía en función de la edad del lactante, el tabaquismo materno (presente o ausente) y la duración del embarazo (≥ 36 semanas o menor), con una r^2 de 0.370 para una significación de $p < 0.0001$. Los coeficientes de regresión de las variables y sus intervalos de confianza son los siguientes: Tabla XV.

TABLA XV: RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE PARA LA PRESENCIA DE BRONQUIOLITIS EN LOS MENORES DE 6 MESES.			
	B	IC para B al 95%	Significación
Edad	1.22	1.168 – 1.284	< 0.0001
Fuma madre	1.534	1.269 – 1.817	< 0.0001
Embarazo ≥ 36 semanas	0.773	0.605 – 0.987	0.039

La ecuación de regresión lineal para la bronquiolitis en los menores de 6 meses es:

Presencia de bronquiolitis = $0.486 + 1.22 \times \text{edad} + 1.534$ (si fuma la madre) – 0.773 (si el embarazo ≥ 36 semanas)

4.3. BRONQUIOLITIS EN LOS PACIENTES CON EDAD MAYOR O IGUAL A 6 MESES

La bronquiolitis en los mayores de 6 meses varía en función de la edad del lactante y el tabaquismo materno durante el embarazo (presente o ausente), con una r^2 de 0.230 para una significación de $p < 0.0001$. Los coeficientes de regresión de las variables y sus intervalos de confianza son los siguientes: Tabla XVI.

TABLA XVI: RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE PARA LA PRESENCIA DE BRONQUIOLITIS EN LOS PACIENTES CON EDAD IGUAL O MAYOR A 6 MESES.			
	B	IC para B al 95%	Significación
Edad	0.917	0.868 – 0.968	0.002
Fumó la madre durante el embarazo	1.635	1.276 – 2.096	< 0.0001

La ecuación de regresión lineal para la bronquiolitis en aquellos con edad igual o mayor a 6 meses es:

Presencia de bronquiolitis = $0.382 - 0.917 \times \text{edad} + 1.635$ (si fumó la madre durante el embarazo)

DISCUSIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad muy frecuente en la primera infancia, lo que la confiere una especial relevancia por los costes que supone, especialmente a nivel hospitalario, tal y como se demuestra en trabajos realizados en varios países [219] [220] [221]. Y aunque no existen datos económicos referidos al grupo de pacientes con bronquiolitis que no precisan ingreso, se trata de una patología que origina un elevado número de visitas en las consultas de Atención Primaria, sobrecargando las mismas durante la época de epidemia. Además, son enfermos que requieren valoraciones periódicas que causan una alta frecuentación, y que el facultativo dedique un tiempo considerable en la información a las familias [222].

Aunque la mortalidad es muy baja en los países desarrollados (en nuestra serie no se produjo ningún fallecimiento) la morbilidad sí es elevada. De hecho los ingresos con diagnóstico de bronquiolitis suponen casi una tercera parte del total de pacientes ingresados en la Sección de Lactantes de nuestro hospital en el tiempo estudiado. En las series publicadas se muestra como a lo largo de los últimos años la tasa de ingresos se ha ido incrementando considerablemente. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos entre los años 1980 y 1996 se objetiva el aumento en la proporción de ingresos por bronquiolitis en menores de un año desde un 22.2% en 1980 a un 47.4% en 1996, y en relación al total de hospitalizaciones el ascenso de la proporción de 5.4 a 16.4% en dicho intervalo de tiempo [223]. Esta tendencia creciente anual en las hospitalizaciones por bronquiolitis en lactantes menores de un año también se objetiva en un estudio publicado en Suecia en 2003, que comprende los años entre 1987 y 2000; las cifras en dicha serie apuntan a un incremento anual en el número de ingresos por bronquiolitis de 3.8% en niños (IC al 95%: 1.3-6.3) y de 5% en niñas (IC 2.4-7.6) [224].

En la actualidad son numerosas las publicaciones sobre los factores que pueden contribuir al desarrollo de bronquiolitis y/o a su gravedad, existiendo conclusiones discordantes en muchas de ellas. Esto puede deberse a diferentes causas: 1) concepto variable del término “bronquiolitis” para los diferentes profesionales, lo cual puede conllevar edades variables de los pacientes incluidos en los estudios; 2) lugar de realización de dichos estudios (plantas de hospitalización o unidades de cuidados intensivos); 3) la mayor o

Discusión

menor minuciosidad en la recogida de datos epidemiológicos; 4) sesgo variable según los datos recogidos (por ejemplo en los referentes al tabaquismo materno, y al tabaquismo durante el embarazo); 5) presencia de factores de confusión no siempre evaluados y que por tanto pueden influir sobre el resultado final.

En cualquier caso y dada esta alta prevalencia de la enfermedad nos planteamos estudiar los factores epidemiológicos y aquellos posibles factores de riesgo y/o protección en los lactantes con diagnóstico de bronquiolitis en nuestra serie.

1. FACTORES DE RIESGO PARA BRONQUIOLITIS

1.1. TABAQUISMO MATERNO DURANTE EL EMBARAZO

Con respecto a la muestra estudiada, en los pacientes que habían ingresado con diagnóstico de bronquiolitis se objetivó un mayor hábito tabáquico por la madre durante el embarazo en relación a los pacientes que habían ingresado por otras causas (OR: 1.514 IC 95%: 1.319-1.737).

El tabaquismo materno durante la gestación ya ha sido descrito como noxa sobre las vías respiratorias durante la formación de las mismas. Se piensa que desde la época prenatal el tabaco puede ir alterando el desarrollo y la función normal de las vías respiratorias, e incrementar la hiperreactividad bronquial, con la permanente predisposición a padecer sibilantes (en relación con las infecciones respiratorias u otros procesos inflamatorios subsidiarios de obstrucción de la vía aérea) [68]. Se ha descrito este factor de riesgo para el desarrollo de episodios de dificultad respiratoria con sibilantes en niños hasta los 2 años de edad, independientemente de que haya exposición al humo de tabaco en el periodo postnatal o no [225] [226]. Además se ha asociado con la gravedad de la bronquiolitis [227]. Y en niños mayores se ha asociado el tabaquismo materno durante el embarazo con el diagnóstico de asma en la edad escolar, con episodios repetidos de sibilancias, con sibilancias coincidiendo con infección respiratoria de vías altas y también con sibilancias con el ejercicio... [228].

Estos datos podrían permitir una visión optimista: los consejos de ciertos profesionales (especialmente ginecólogos y matronas) sobre las mujeres en edad fértil para eliminar o no iniciarse en el hábito del tabaco podría disminuir en cierta medida los cuadros de dificultad respiratoria en sus futuros hijos.

Cuando se realiza la regresión logística en nuestra muestra, el tabaquismo durante el embarazo sólo parece tener influencia en los mayores de 6 meses de edad y no en los menores. Una de las posibles explicaciones

Discusión

para esto es que es a partir de ese momento cuando los niños empiezan a tener mayor probabilidad de infecciones respiratorias debido a la asistencia a guardería o al contacto con personas externas a su ámbito familiar. Esto podría favorecer la infección sobre unas vías respiratorias previamente alteradas [229]. Sin embargo, en ninguno de los dos últimos estudios mencionados se establece un corte de edad para considerarlo factor de riesgo.

1.2. TABAQUISMO POR AL MENOS UNO DE LOS DOS PROGENITORES

El hecho de que al menos uno de los dos progenitores fume se comporta como un factor de riesgo en la muestra que hemos estudiado (OR 1.405 IC 95%: 1.251-1.578).

Este hallazgo coincide con los de otras publicaciones, por ejemplo la de Strachan y Cook [81] y la de Chatzimichael et al [230], y más recientemente la de James et al [231]. Esta última, publicada en el año 2011, es una revisión sistemática y metaanálisis de estudios sobre la asociación entre el tabaquismo pasivo y las infecciones de vías respiratorias bajas (incluyendo bronquiolitis) en niños con edades comprendidas hasta los dos años de edad. Obtienen como resultado que el tabaquismo por alguno de los padres u otro miembro del hogar aumenta significativamente el riesgo de infección respiratoria de vías bajas, con una OR de 1.22 (IC 95%: 1.10 a 1.35), y si fuman ambos padres la OR asciende a 1.62 (IC 95%: 1.38 a 1.89).

Todos estos datos resaltan la importancia del abandono tabáquico por parte del padre, de la madre, así como del resto de convivientes. El trabajo de Blizzard incluso indica que el tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de ingresos por infecciones respiratorias en los niños aunque se fume sin estar el niño presente, es decir, a distancia de él (por ejemplo, en otra habitación) [232].

Sin embargo, cuando se realiza la regresión logística en nuestra muestra, el tabaquismo por alguno de los dos progenitores no influye en los resultados. En otro trabajo llevado a cabo por Ruiz-Charles tampoco se halló el tabaco (ni pre ni postnatal) como factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis, y sin embargo, sí lo fueron el antecedente de asma en los familiares de primer grado y el antecedente de prematuridad [233].

1.3. TABAQUISMO PATERNO

Pese a que en nuestro estudio el factor “tabaquismo paterno” tiene una OR que sí lo considera “de riesgo”, esto no se ve refrendado en la regresión logística (ni en el total de los pacientes, ni en ninguno de los dos subgrupos por edad).

La literatura apoya la relevancia del tabaquismo por parte del padre, además del de la madre, como factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis [226] [234]. Sin embargo, en numerosas publicaciones es el tabaquismo materno el que parece ser un factor de riesgo más importante para el desarrollo de bronquiolitis (ver apartado “Tabaquismo materno”).

Es de especial importancia remarcar que aunque se piensa que es fundamentalmente el tabaquismo materno el que influye en la morbilidad infantil, el paterno también puede afectar de manera destacable. Y no sólo parece afectar en lo relacionado con infecciones respiratorias, sino con otras enfermedades de mayor riesgo vital, como el cáncer en la infancia: en algunos trabajos se hace alusión a la posible alteración de la espermatogénesis previa a la concepción, haciendo al niño más vulnerable a futuras mutaciones [58] [59]. Otro mecanismo por el que el tabaquismo paterno puede afectar es mediante la exposición e inhalación de su humo por parte de la madre. También se ha asociado el tabaquismo del padre a complicaciones obstétricas o del recién nacido [235].

1.4. TABAQUISMO MATERNO

El tabaquismo por parte de la madre se considera en numerosas publicaciones como un factor de riesgo para el posterior desarrollo de bronquiolitis y para la gravedad de la misma [81] [84] [225] [232] [236] [237] [238]. En nuestro estudio, el hábito tabáquico materno aumenta considerablemente el riesgo de bronquiolitis (OR 1.581 IC 95%: 1.391-1.796), llegando por tanto a conclusiones similares.

En el estudio multivariante el tabaquismo materno permanece como factor de riesgo en el total de los estudiados y en el subgrupo de aquellos con menos de 6 meses de edad, no en los mayores de esta edad. Esto podría deberse a que durante los primeros meses de vida la madre tiene un contacto mucho más cercano con el niño que el padre u otros convivientes, por ser la cuidadora principal. El corte de los seis meses de edad se aproxima bastante a los actuales permisos de maternidad (unido a los permisos de lactancia materna y vacaciones).

Hay trabajos, como el de Lanari et al. que no sólo hacen referencia a la mayor prevalencia de la bronquiolitis en lactantes expuestos al tabaquismo, sino también al aumento de su gravedad [239]. Bradley et al. también asocian la mayor gravedad de la bronquiolitis con el tabaquismo materno, basándose dicha gravedad en la menor saturación de O₂ y la mayor estancia hospitalaria [237].

1.5. INICIO DE LA LACTANCIA MATERNA Y LACTANCIA MATERNA A LOS 3 MESES

Se ha descrito la lactancia materna como factor protector de bronquiolitis y otras infecciones del tracto respiratorio. Los lactantes amamantados se encontrarían más protegidos frente a dichas infecciones debido a las propiedades antiinfecciosas de la leche materna. La Ig A secretora, lactoferrina, oligosacáridos y células (macrófagos, linfocitos, y neutrófilos), entre otros, estimulan el sistema inmune del niño e inhiben la colonización por gram negativos [97] [240].

Nuestro estudio obtiene que el inicio de la lactancia materna es un factor protector para el desarrollo de bronquiolitis (OR 0.823 IC 95%: 0.718-0.943). Este factor también ha sido descrito como protector en el estudio de Koehoorn et al., donde lo consideran como un factor independiente en su análisis multivariante [241]. El efecto beneficioso del inicio de la lactancia materna frente a la bronquiolitis podría ser debido a la transferencia inicial de anticuerpos y otras proteínas con actividad antimicrobiana al recién nacido, lo cual ayudaría a reducir las infecciones [97] [241]. Sin embargo, en la regresión logística no hallamos significación estadística en el inicio de la lactancia materna como para considerarlo un factor protector frente a bronquiolitis.

En cuanto a la lactancia materna a los 3 meses, tampoco podemos considerarlo un factor protector (OR 0.950 IC 95%: 0.818-1.104), y tampoco en el análisis multivariante. Hay muchos trabajos que muestran como a mayor tiempo de lactancia materna, menor probabilidad de infecciones. Por ejemplo, en el artículo de Nafstad et al. se concluye que el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior se asocia con un tiempo de lactancia materna menor de 6 meses, pero no cuando es mayor, en que la lactancia resulta ser un factor indiferente [242]. Sin embargo, en el trabajo de Albernaz et al. consideran que la lactancia materna parece actuar de forma diferente dependiendo de la edad del niño, siendo máximo el papel protector cuanto más joven es el lactante. En dicho trabajo concluyen que en los niños de 1 a 3 meses de vida la lactancia materna durante menos de 4 semanas multiplica por 7 el riesgo de

hospitalización por bronquiolitis, no siendo significativo el papel protector de la lactancia materna durante ese mismo tiempo (menos de 4 semanas) en el grupo de edad de 3 a 6 meses [236].

En cambio otros trabajos no encuentran relación entre la lactancia materna y la bronquiolitis. Young et al. en un estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de 253 niños no hallan diferencias en el subgrupo que finalmente presentó bronquiolitis respecto al resto de niños en cuanto al tipo de alimentación (lactancia materna o artificial), duración de la lactancia materna, ni exposición al humo del tabaco. En su trabajo ellos mismos hacen referencia a la posibilidad de que esto sea debido al pequeño tamaño muestral del que disponen en su estudio [243].

Otros estudios relacionan inversamente la duración de la lactancia materna con la gravedad de la bronquiolitis. Dornelles et al. obtienen en su trabajo que por cada mes de lactancia materna exclusiva las necesidades de O₂ en los niños con bronquiolitis en la muestra estudiada se reducen en 11 horas [244].

Hay trabajos que relacionan tres variables entre sí: la lactancia materna, el tabaquismo y la bronquiolitis, y hacen referencia al efecto aparentemente protector de la lactancia materna en los niños expuestos al tabaquismo pasivo. El trabajo de Chatzimichael concluye que la lactancia materna durante menos de cuatro meses, la exposición al humo del tabaco y la combinación de ambos factores muestran una asociación significativa con el riesgo de bronquiolitis grave y con una hospitalización prolongada. Sin embargo, destacan el factor protector de la lactancia materna en su muestra, puesto que el tabaquismo pasivo no aumenta el riesgo de bronquiolitis grave cuando los niños amamantan durante más de 4 meses [230].

1.6. EMBARAZO DE MÁS DE 36 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

Con respecto a la duración de la gestación y el desarrollo de bronquiolitis en nuestro estudio, el embarazo mayor de 36 semanas resulta ser un factor protector (OR 0.724 IC 95%: 0.600-0.873).

La prematuridad como factor de riesgo de bronquiolitis aparece en numerosas publicaciones, tanto por presentar una incidencia aumentada de dicho proceso [233] [238] [245], como por una mayor gravedad del mismo [245] [246] [247] [248] [249] [250] [251] [252]. Sin embargo hay que tener en cuenta que los trabajos emplean distintos puntos de corte para prematuridad. Probablemente por esto las estimaciones de riesgo en las distintas publicaciones tengan distinto valor [253].

En el análisis multivariante, el embarazo mayor de 36 semanas de edad gestacional resultó estadísticamente significativo como factor protector tanto en el total de los niños estudiados como en los menores de 6 meses, pero no en los mayores de esta edad. Probablemente el desarrollo incompleto de la vía aérea, y una capacidad de defensa insuficiente tengan especial relevancia en la infección respiratoria de los prematuros [254].

1.7. PESO AL NACIMIENTO MENOR DE 2200 GRAMOS

Los recién nacidos de bajo peso (se considera esta término cuando el peso al nacimiento es menor de 2500 g) tienen mayor probabilidad de presentar una serie de problemas en comparación con los nacidos con peso adecuado. Entre estos problemas se encuentran la muerte fetal intraútero, la asfixia perinatal, la hipoglucemia, la policitemia-hiperviscosidad, la reducción del consumo de O₂ y la hipotermia [10].

El bajo peso al nacimiento es también un posible factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis [239] [241], y para la gravedad de esta [227] [239] [255] [256]. En el trabajo de Holman et al. la tasa de mortalidad por bronquiolitis en los niños con peso al nacimiento entre 1500 y 2500 g fue significativamente mayor que en aquellos con peso \geq 2500 g, y mucho mayor aún en aquellos con peso menor de 1500 g; estos resultados se siguieron obteniendo tras ajustar los datos en el análisis multivariante, con una gran fuerza de asociación [255].

En nuestro trabajo obtenemos una fuerza de asociación positiva entre el peso al nacimiento menor de 2200 g y el haber ingresado con el diagnóstico de bronquiolitis. Pero tras analizar los resultados en el análisis multivariante no concluimos un resultado estadísticamente significativo.

2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante se recogieron un total de 11 variables: 1) *tabaquismo durante el embarazo*, 2) *al menos un progenitor fumador*, 3) *si la madre fumó*, 4) *si fumó el padre*, 5) *edad del lactante*, 6) *edad paterna*, 7) *edad materna*, 8) *semanas de gestación*, 9) *peso del recién nacido*, 10) *si se inició la lactancia materna*, 11) *si a la edad de 3 meses se continuaba con ella*. En los subgrupos por edades se obtuvieron los siguientes resultados:

- ✓ *En el total de los niños* estudiados sólo el tabaquismo materno (factor de riesgo), el embarazo mayor de 36 semanas (factor protector) y la edad del lactante (factor de riesgo) fueron las variables significativas.
- ✓ *Para los menores de 6 meses* resultaron significativas las mismas variables: edad del lactante y tabaquismo materno (como factores de riesgo) y embarazo mayor de 36 semanas (como factor protector).
- ✓ *Para los mayores de 6 meses* las variables con significación estadística fueron el tabaquismo materno durante el embarazo (como factor de riesgo) y la edad del lactante (factor protector).

En los apartados previos se ha intentado justificar los posibles razonamientos que explicarían que estos factores finalmente sean considerados “de riesgo” o “de protección”.

La edad merece una especial atención ya que es una variable utilizada en múltiples artículos, ya sea para delimitar subgrupos o para obtener conclusiones [237] [249] [255] [257]. Por ejemplo, en la Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis Aguda publicada en 2010 se llevó a cabo una revisión de la evidencia científica sobre la epidemiología de esta enfermedad, y obtuvieron como factor de riesgo la edad al inicio de la epidemia inferior a 3-6 meses de edad [9]. Por otra parte, los datos existentes en la literatura

encuentran correlación entre la gravedad de la bronquiolitis y la menor edad del lactante. Así, existen estudios que muestran que los lactantes de menor edad con bronquiolitis presentan saturación de O₂ menor (y por tanto bronquiolitis más severa) que aquellos con mayor edad [237]. También se ha descrito una hospitalización más prolongada en niños menores de 6 semanas frente a niños mayores, concomitantemente con la menor saturación de O₂ que presentaban los primeros [258]. Probablemente el menor calibre y la inmadurez de la vía aérea de los niños más pequeños tengan relación con estos hallazgos.

En nuestra muestra los resultados diferentes en los dos subgrupos de edad podrían explicarse por varias razones:

- ✓ La edad en nuestro caso puede ser una medida del tiempo de exposición al tabaco: si los padres fuman, a más tiempo de vida más tiempo de exposición. Esto podría explicar la edad como factor de riesgo en el total de la población estudiada, o en aquellos menores de 6 meses de edad.
- ✓ En el subgrupo de mayores de 6 meses, el tener más edad “protege” frente a la infección, de tal manera que a mayor edad menor probabilidad de bronquiolitis aguda. Probablemente la madurez pulmonar progresiva influya en estos resultados.

CONCLUSIONES

1. La bronquiolitis aguda es una causa frecuente de ingreso en los lactantes de hasta 12 meses de edad, siendo más prevalente en varones que en mujeres.
2. No se infieren como factores relevantes en los niños ingresados por bronquiolitis ni el peso al nacimiento, ni la edad de los padres.
3. No se puede garantizar que la lactancia materna sea un factor protector en los niños ingresados por bronquiolitis.
4. Existe una alta prevalencia de fumadores entre los progenitores de los niños y también una elevada exposición prenatal al tabaquismo.
5. El tabaquismo paterno no parece ser un factor de riesgo en los lactantes ingresados por bronquiolitis. Sin embargo, el materno sí tiene relevancia, especialmente en los menores de 6 meses.
6. El tabaquismo prenatal se ha demostrado perjudicial en los lactantes mayores de 6 meses ingresados por bronquiolitis.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] McConnochie KM., Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1983; 137:11-13.
- [2] Union régionale des médecins libéraux d'Ile-de-France avec la participation de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conférence de consensus sur la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. *Arch Pédiatr* 2001; 8 (Suppl 1): 1.
- [3] Cobos Barroso N, González Pérez-Yarza E, editores. *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ediciones Ergón; 2003.
- [4] Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One* 2009; 4: 1-6.
- [5] Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsolia M, Gourgiotis D, Liapi-Adamidou G, et al. Human Metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004; 30: 267-70.
- [6] Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, Vainionpää R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 995-9.
- [7] Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1285-9.
- [8] González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de revisión y panel de expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADO (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Consensus conference on acute bronchiolitis (I): methodology and recommendations. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72: 221.e1-221.e33.
- [9] Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADO (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Consensus conference on acute bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of the scientific evidence. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: 222.e1-222.e26.
- [10] Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson. Tratado de pediatría*. 16ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2000.
- [11] Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg.* 1957; 66: 291-300.
- [12] Hall CB. Respiratory syncytial virus: its transmission in the hospital environment. *Yale J Biol Med* 1982; 55: 219-23.
- [13] Casado Flores J, Serrano A, editores. *Urgencias y tratamiento del niño grave* 2ª edición. Madrid: Ediciones Ergón; 2007.
- [14] Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J, editores.

Pediatría extrahospitalaria. Fundamentos clínicos para Atención Primaria 4ª edición. Madrid: Ediciones Ergón; 2008.

- [15] González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Acute bronchiolitis: fundamentals of a rational protocol. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 355-64.
- [16] Martínón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez JM. Acute bronchiolitis: evaluation of evidence-based therapy. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 345-54.
- [17] Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2008; 122: e1249-55.
- [18] Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD001266.
- [19] Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100: 233-9.
- [20] Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126: 1004-7.
- [21] Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 27-35.
- [22] Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003123.
- [23] Patel H, Platt R, Lozano JM. WITHDRAWN: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 23; (1): CD004878.
- [24] Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2079-89.
- [25] Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, Dick PT. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140: 27-32.
- [26] Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajärvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 725-30.
- [27] Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. Bronchiolitis Study Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357: 331-9.

- [28] Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180: 399-404.
- [29] Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 322-4.
- [30] Field CM, Connolly JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis--a double-blind trial. *Br Med J* 1966; 1: 83-5.
- [31] Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 91-7.
- [32] Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, Priel IE. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003; 123: 481-7.
- [33] Tal G, Cesar K, Oron A, Houry S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 169-73.
- [34] Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD006458.
- [35] Langley JM, LeBlanc JC, Wang EE, Law BJ, MacDonald NE, Mitchell I, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics* 1997; 100: 943-6.
- [36] Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998; 102: 531-7.
- [37] Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143: 532-40.
- [38] Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X; Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recommendations for the use of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in late preterm infants (32(1) to 35(0) weeks of gestation). *An Pediatr (Barc)* 2010; 73: 98.e1-4.
- [39] Nebot MS, Teruel GC, Cubells CL, Sabadell MD, Fernández JP. Acute bronchiolitis clinical practice guideline: recommendations for clinical practice. *An Pediatr (Barc)* 2010; 73: 208.e1-10.
- [40] Moreno-Coutiño A, Coutiño Bello B. *Nicotiana Tabacum L.*, usos y

percepciones. *Etnobiología* 2012; 10: 29-39.

- [41] Jiménez Ruiz CA, Olov Fagerström K, editores. *Tratado de Tabaquismo*. Madrid: Grupo Aula Médica; 2005.
- [42] Organización Panamericana de la Salud. *La epidemia de tabaquismo: los gobiernos y los aspectos económicos del control del tabaco*. Washington, D.C.: -OPS, ©1999.
- [43] International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. Geneva, World Health Organization, Division of Noncommunicable Disease, Tobacco Free Initiative, 1999. ([http://www.who.int/tobacco/research/en/ets_report .pdf](http://www.who.int/tobacco/research/en/ets_report.pdf), accessed 13 November 2009).
- [44] Córdoba-García R, García-Sánchez N, Suárez López de Vergara RG, Galván Fernández C. Exposure to environmental tobacco smoke in childhood. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 101-3.
- [45] Jiménez Ruiz CA, Solano Reina S, editores. *Monografías Neumomadrid. Tabaquismo*. Madrid: Ediciones Ergón; 2004.
- [46] Moran VE., Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption. *Front Pharmacol* 2012; 3 :173.
- [47] Finette BA, Poseno T, Vacek PM, Albertini RJ. The effects of maternal cigarette smoke exposure on somatic mutant frequencies at the hprt locus in healthy newborns. *Mutat Res* 1997; 377: 115-23.
- [48] Triana Mantilla ME, Fé Mendieta H. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Tiocianato sérico: un marcador bioquímico para discriminar fumadores de no fumadores. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1999; 37: 141-5.
- [49] Sandberg A, Sköld CM, Grunewald J, Eklund A, Wheelock ÅM. Assessing recent smoking status by measuring exhaled carbon monoxide levels. *PLoS One* 2011; 6: e28864.
- [50] Spira A, Philippe E, Spira N, Dreyfus J, Schwartz D. Smoking during pregnancy and placental pathology. *Biomedicine* 1977; 27: 266-70.
- [51] Ronco AM, Arguello G, Suazo M, Llanos MN. Increased levels of metallothionein in placenta of smokers. *Toxicology* 2005; 208: 133-9.
- [52] Sánchez-Zamorano LM, Téllez-Rojo MM, Hernández-Ávila M. Efecto del tabaquismo durante el embarazo sobre la antropometría al nacimiento. *Salud Pública de México* 2004; 46: 529-33.
- [53] Oster G, Delea TE, Colditz GA. Maternal smoking during pregnancy and expenditures on neonatal health care. *Am J Prev Med* 1988; 4: 216-9.
- [54] Sochaczewska D, Czeszyńska MB, Konefał H, Garanty-Bogacka B. Maternal active or passive smoking in relation to some neonatal morphological parameters and complications. *Ginekol Pol.* 2010; 81: 687-

- [55] Wadi MA, Al-Sharbatti SS. Relationship between birth weight and domestic maternal passive smoking exposure. *East Mediterr Health J* 2011; 17: 290-6.
- [56] Beratis NG, Varvarigou A, Makri M, Vagenakis AG. Prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor-I in newborn children of smoking mothers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 179-85.
- [57] England LJ, Levine RJ, Qian C, Soule LM, Schisterman EF, Yu KF, Catalano PM. Glucose tolerance and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women who smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1205-13.
- [58] Plichart M, Menegaux F, Lacour B, Hartmann O, Frappaz D, Doz F et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy and childhood malignant central nervous system tumours: the ESCALE study (SFCE). *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 376-83.
- [59] Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1091-100.
- [60] Mucci LA, Granath F, Cnattingius S. Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1,440,542 Swedish children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1528-33.
- [61] Ortega-García JA, Martín M, López-Fernández MT, Fuster-Soler JL, Donat-Colomer J, López-Ibor B et al. Transgenerational tobacco smoke exposure and childhood cancer: an observational study. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 291-5.
- [62] Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986; 1: 1350-2.
- [63] Sasco AJ, Vainio H. From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 192-201.
- [64] Boffetta P, Trédaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 73-82.
- [65] McGlynn KA, Zhang Y, Sakoda LC, Rubertone MV, Erickson RL, Graubard BI. Maternal smoking and testicular germ cell tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1820-4.
- [66] Slater ME, Linabery AM, Blair CK, Spector LG, Heerema NA, Robison LL, Ross JA. Maternal prenatal cigarette, alcohol and illicit drug use and risk of infant leukaemia: a report from the Children's Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011; 25: 559-65.
- [67] Klimentopoulou A, Antonopoulos CN, Papadopoulou C, Kanavidis P, Tourvas AD, Polychronopoulou S, et al. Maternal smoking during

pregnancy and risk for childhood leukemia: a nationwide case-control study in Greece and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 344-51.

- [68] Harding R, Maritz G. Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 67-72.
- [69] Neuman A, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1037-43.
- [70] Hung TH, Hsieh CC, Hsu JJ, Chiu TH, Lo LM, Hsieh TT. Risk factors for placenta previa in an Asian population. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97: 26-30.
- [71] Baba S, Noda H, Nakayama M, Waguri M, Mitsuda N, Iso H. Risk factors of early spontaneous abortions among Japanese: a matched case-control study. *Hum Reprod* 2011; 26: 466-72.
- [72] Kleinman JC, Pierre MB Jr, Madans JH, Land GH, Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 274-82.
- [73] Aliyu MH, Salihu HM, Wilson RE, Kirby RS. Prenatal smoking and risk of intrapartum stillbirth. *Arch Environ Occup Health* 2007; 62: 87-92.
- [74] Hunt CE. Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality: diagnosis, mechanisms, and risk for recurrence in siblings. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 346-57.
- [75] McDonnell-Naughton M, McGarvey C, O'Regan M, Matthews T. Maternal smoking and alcohol consumption during pregnancy as risk factors for sudden infant death. *Ir Med J* 2012; 105: 105-8.
- [76] Moon RY, Fu L. Sudden infant death syndrome: an update. *Pediatr Rev* 2012; 33: 314-20.
- [77] Jones KL, Krous HF, Nadeau J, Blackbourne B, Zielke HR, Gozal D. Vascular endothelial growth factor in the cerebrospinal fluid of infants who died of sudden infant death syndrome: evidence for antecedent hypoxia. *Pediatrics* 2003; 111: 358-63.
- [78] Schneider JM, Capolaghi B, Briançon S, Covi G, Merlin JP, Leveau PH. Passive smoking in children. Its detection by the assay of urinary cotinine. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 567-71.
- [79] Shenassa ED, Brown MJ. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics* 2004; 114: e497-505.
- [80] Sørensen HT, Nørgård B, Pedersen L, Larsen H, Johnsen SP. Maternal smoking and risk of hypertrophic infantile pyloric stenosis: 10 year population based cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1011-2.

- [81] Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997; 52: 905-14.
- [82] Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2011; 12:5.
- [83] Skogen PG, Slørdahl S. Acute admissions of asthmatic patients. Registration of acute admissions of patients with asthma at the pediatric clinic, Regionsykehuset, Trondheim 1988. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991; 111: 2732-4.
- [84] Pardo Crespo MR, Pérez Iglesias R, Llorca J, Rodrigo Calabia E, Alvarez Granda L, Delgado Rodríguez M. Influence of parental smoking on pediatric hospitalization for respiratory illness among children aged less than 2 years. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 339-45.
- [85] Moskowitz WB, Mosteller M, Schieken RM, Bossano R, Hewitt JK, Bodurtha JN, Segrest JP. Lipoprotein and oxygen transport alterations in passive smoking preadolescent children. The MCV Twin Study. *Circulation*. 1990 Feb;81(2):586-92.
- [86] Whig J, Singh CB, Soni GL, Bansal AK. Serum lipids & lipoprotein profiles of cigarette smokers & passive smokers. *Indian J Med Res* 1992; 96: 282-7.
- [87] Ayer JG, Belousova E, Harmer JA, David C, Marks GB, Celermajer DS. Maternal cigarette smoking is associated with reduced high-density lipoprotein cholesterol in healthy 8-year-old children. *Eur Heart J* 2011; 32: 2446-53.
- [88] Jaddoe VW, de Ridder MA, van den Elzen AP, Hofman A, Uiterwaal CS, Witteman JC. Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: A 27-years follow-up study. *Atherosclerosis* 2008; 196: 42-8.
- [89] Ortega-García JA, Martín M, López-Fernández MT, Fuster-Soler JL, Donat-Colomer J, López-Ibor B, et al. Transgenerational tobacco smoke exposure and childhood cancer: an observational study. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 291-5.
- [90] Stein RJ, Haddock CK, O'Byrne KK, Hymowitz N, Schwab J. The pediatrician's role in reducing tobacco exposure in children. *Pediatrics* 2000; 106: E66.
- [91] Barrueco Ferrero M, Hernández Mezquita MA, Torrecilla García M, editores. *Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo*. Madrid: Ediciones Ergón; 2003.
- [92] Winickoff JP, Hillis VJ, Palfrey JS, Perrin JM, Rigotti NA. A smoking cessation intervention for parents of children who are hospitalized for respiratory illness: the stop tobacco outreach program. *Pediatrics* 2003;

111: 140-5.

- [93] Bricker JB, Leroux BG, Peterson AV Jr, Kealey KA, Sarason IG, Andersen MR, Marek PM. Nine-year prospective relationship between parental smoking cessation and children's daily smoking. *Addiction* 200; 98: 585-93.
- [94] Ozer EM, Adams SH, Orrell-Valente JK, Wibbelsman CJ, Lustig JL, Millstein SG, et al. Does delivering preventive services in primary care reduce adolescent risky behavior? *J Adolesc Health* 2011; 49: 476-82.
- [95] De la Cruz Amorós E, Tuelles Hernández JV, Monferrer Fábrega R, y grupo S.E.D.E.T. Educación sanitaria como instrumento útil en la disminución del consumo de tabaco en los adolescentes. *Prev Tab* 2001; 3: 5-12.
- [96] Muñoz Calvo MT, Suarez Cortina L, editores. Manual práctico de nutrición en Pediatría. Madrid: Ediciones Ergón; 2007.
- [97] Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría, editores. Lactancia Materna: guía para profesionales. Monografía de la AEP N°5. Madrid: Ediciones Ergón; 2004.
- [98] Lactancia Materna. Programa Académico de Nutrición. Universidad de Guadalajara (México). <http://kepler.uag.mx/uagwbt/nutriv10/guias.cfm> Noviembre 2012.
- [99] Vásquez Garibay EM, Romero Velarde E, Larrosa Haro A, Machado Domínguez A. Recomendaciones para la alimentación del niño durante los primeros 23 meses de vida.
- [100] Leung AK, Sauve RS. Breast is best for babies. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 1010-9.
- [101] Leung AK, Chan KW. Iron deficiency anemia. *Adv Pediatr* 2001; 48: 385-408.
- [102] Landers S. Maximizing the benefits of human milk feeding for the preterm infant. *Pediatr Ann* 2003; 32: 298-306.
- [103] Popkin BM, Adair L, Akin JS, Black R, Briscoe J, Flieger W. Breast-feeding and diarrheal morbidity. *Pediatrics* 1990; 86: 874-82.
- [104] Diallo FB, Bell L, Moutquin JM, Garant MP. The effects of exclusive versus non-exclusive breastfeeding on specific infant morbidities in Conakry. *Pan Afr Med J*. 2009 Apr 3;2:2.
- [105] Hanson LA. Session 1: Feeding and infant development breast-feeding and immune function. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 384-96.
- [106] Pisacane A, Graziano L, Zona G, Granata G, Dolezalova H, Cafiero M, et al. Breast feeding and acute lower respiratory infection. *Acta Paediatr* 1994; 83: 714-8.
- [107] Duncan B, Ey J, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM.

Exclusive breast-feeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics* 1993; 91: 867-72.

- [108] Kosloske AM. Breast milk decreases the risk of neonatal necrotizing enterocolitis. *Adv Nutr Res* 2001; 10: 123-37.
- [109] Levy I, Comarsca J, Davidovits M, Klinger G, Sirota L, Linder N. Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 527-31.
- [110] Mårild S, Hansson S, Jodal U, Odén A, Svedberg K. Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr* 2004; 93: 164-8.
- [111] Hanson LA. Protective effects of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr* 2004; 93: 154-6.
- [112] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91.
- [113] Mucche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T. Allergy prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 625-31.
- [114] Han YS, Park HY, Ahn KM, Lee JS, Choi HM, Lee SI. Short-term effect of partially hydrolyzed formula on the prevention of development of atopic dermatitis in infants at high risk. *J Korean Med Sci*. 2003 Aug; 18(4): 547-51.
- [115] Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian study. *Breastfeed Rev* 2000; 8: 5-11.
- [116] Kull I, Almquist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct; 114(4): 755-60.
- [117] Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-7.
- [118] Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-7.
- [119] Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 525-35.
- [120] Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al.; Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a

large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 578-84.

- [121] Angelsen NK, Vik T, Jacobsen G, Bakketeig LS. Breast feeding and cognitive development at age 1 and 5 years. *Arch Dis Child* 2001; 85: 183-8.
- [122] Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339: 261-4.
- [123] Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC, Poole WK; National Institute of Child Health and Human Development National Research Network. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007; 120: e953-9.
- [124] Slykerman RF, Thompson JM, Becroft DM, Robinson E, Pryor JE, Clark PM, et al. Breastfeeding and intelligence of preschool children. *Acta Paediatr* 2005; 94: 832-7.
- [125] Andres A, Cleves MA, Bellando JB, Pivik RT, Casey PH, Badger TM. Developmental status of 1-year-old infants fed breast milk, cow's milk formula, or soy formula. *Pediatrics* 2012; 129: 1134-40.
- [126] Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA* 2002; 287: 2365-71.
- [127] Jain A, Concato J, Leventhal JM. How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence? *Pediatrics* 2002; 109: 1044-53.
- [128] Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006; 333: 945.
- [129] Drane DL, Logemann JA. A critical evaluation of the evidence on the association between type of infant feeding and cognitive development. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 349-56.
- [130] Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V, Chiarotti F, D'Elia L, De Mei B, et al. Effect of duration of breastfeeding on neuropsychological development at 10 to 12 years of age in a cohort of healthy children. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 843-8.
- [131] Jacobson SW, Chiodo LM, Jacobson JL. Breastfeeding effects on intelligence quotient in 4- and 11-year-old children. *Pediatrics* 1999; 103: e71.
- [132] Butte NF. The role of breastfeeding in obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 189-98.
- [133] Fomon SJ. Factors influencing food consumption in the human infant. *Int J Obes* 1980; 4: 348-50.

- [134] Baranowski T, Bryan GT, Rassin DK, Harrison JA, Henske JC. Ethnicity, infant-feeding practices, and childhood adiposity. *J Dev Behav Pediatr.* 1990 Oct;11(5):234-9.
- [135] Zive MM, McKay H, Frank-Spohrer GC, Broyles SL, Nelson JA, Nader PR. Infant-feeding practices and adiposity in 4-y-old Anglo- and Mexican-Americans. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1104-8.
- [136] Wolman PG. Feeding practices in infancy and prevalence of obesity in preschool children. *J Am Diet Assoc* 1984; 84: 436-8.
- [137] Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2453-60.
- [138] Wadsworth M, Marshall S, Hardy R, Paul A. Breast feeding and obesity. Relation may be accounted for by social factors. *BMJ.* 1999 Dec 11;319(7224):1576.
- [139] Agras WS, Kraemer HC, Berkowitz RI, Hammer LD. Influence of early feeding style on adiposity at 6 years of age. *J Pediatr.* 1990 May;116(5):805-9.
- [140] Grummer-Strawn LM, Mei Z; Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics* 2004; 113: e81-6.
- [141] Kramer MS. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr.* 1981 Jun;98(6):883-7.
- [142] Toschke AM, Vignerova J, Lhotska L, Osancova K, Koletzko B, Von Kries R. Overweight and obesity in 6- to 14-year-old Czech children in 1991: protective effect of breast-feeding. *J Pediatr* 2002; 141: 764-9.
- [143] Bergmann KE, Bergmann RL, Von Kries R, Böhm O, Richter R, Dudenhausen JW, Wahn U. Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breast-feeding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 162-72.
- [144] Pirilä S, Saarinen-Pihkala UM, Viljakainen H, Turanlahti M, Kajosaari M, Mäkitie O, Taskinen M. Breastfeeding and determinants of adult body composition: a prospective study from birth to young adulthood. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 281-90.
- [145] Liese AD, Hirsch T, von Mutius E, Keil U, Leupold W, Weiland SK. Inverse association of overweight and breast feeding in 9 to 10-y-old children in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1644-50.
- [146] Dewey KG. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact.* 2003; 19: 9-18.
- [147] Simon VG, Souza JM, Souza SB. Breastfeeding, complementary feeding, overweight and obesity in pre-school children. *Rev Saude Publica* 2009;

43: 60-9.

- [148] Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001; 285: 2461-7.
- [149] Komatsu H, Yorifuji T, Iwase T, Sasaki A, Takao S, Doi H. Impact of breastfeeding on body weight of preschool children in a rural area of Japan: population-based cross-sectional study. *Acta Med Okayama* 2009; 63: 49-55.
- [150] Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Scanlon KS, Grummer-Strawn LM, Sherry B, Gillman MW. To what extent is the protective effect of breastfeeding on future overweight explained by decreased maternal feeding restriction? *Pediatrics* 2006; 118: 2341-8.
- [151] Lucas A, Sarson DL, Blackburn AM, Adrian TE, Aynsley-Green A, Bloom SR. Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet* 1980; 1: 1267-9.
- [152] Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 573-8.
- [153] Desai M, Hales CN. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1997; 72: 329-48.
- [154] Cao Y, Rao SD, Phillips TM, Umbach DM, Bernbaum JC, Archer JI, Rogan WJ. Are breast-fed infants more resilient? Feeding method and cortisol in infants. *J Pediatr* 2009; 154: 452-4.
- [155] Gale C, Logan KM, Santhakumaran S, Parkinson JR, Hyde MJ, Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 656-69.
- [156] Rosenbauer J, Herzig P, Kaiser P, Giani G. Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus--a nationwide case-control study in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 502-8.
- [157] Skrodeniene E, Marciulionyte D, Padaiga Z, Jasinskiene E, Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J. Environmental risk factors in prediction of childhood prediabetes. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44: 56-63.
- [158] Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, et al. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes* 1999; 48: 2145-9.
- [159] Savilahti E, Saarinen KM. Early infant feeding and type 1 diabetes. *Eur J Nutr* 2009; 48: 243-9.
- [160] Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent

diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 302-7.

- [161] Schrezenmeir J, Jagla A. Milk and diabetes. *J Am Coll Nutr* 2000 ; 19: 176S-190S.
- [162] Goldfarb MF. Relation of time of introduction of cow milk protein to an infant and risk of type-1 diabetes mellitus. *J Proteome Res* 2008; 7: 2165-7.
- [163] Harrison LC, Honeyman MC. Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function. *Diabetes* 1999; 48: 1501-7.
- [164] Hober D, Sane F. Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes. *Discov Med* 2010; 10: 151-60.
- [165] Taittonen L, Nuutinen M, Turtinen J, Uhari M. Prenatal and postnatal factors in predicting later blood pressure among children: cardiovascular risk in young Finns. *Pediatr Res* 1996; 40: 627-32.
- [166] Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie PW. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 1998; 316: 21-5.
- [167] Martin RM, Ness AR, Gunnell D, Emmett P, Davey Smith G; ALSPAC Study Team. Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation* 2004; 109: 1259-66.
- [168] Owen CG, Whincup PH, Cook DG. Breast-feeding and cardiovascular risk factors and outcomes in later life: evidence from epidemiological studies. *Proc Nutr Soc* 2011; 70: 478-84.
- [169] McVea KL, Turner PD, Pepler DK. The role of breastfeeding in sudden infant death syndrome. *J Hum Lact.* 2000 Feb;16(1):13-20.
- [170] Alm B, Wennergren G, Norvenius SG, Skjaerven R, Lagercrantz H, Helweg-Larsen K, Irgens LM. Breast feeding and the sudden infant death syndrome in Scandinavia, 1992-95. *Arch Dis Child* 2002; 86: 400-2.
- [171] Aguiar H, Silva AI. Breastfeeding: the importance of intervening. *Acta Med Port* 2011; 24: 889-96.
- [172] Hauck FR, Thompson JM, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2011 Jul;128(1):103-10. Epub 2011 Jun 13.
- [173] Helweg-Larsen K, Lundemose JB, Oyen N, Skjaerven R, Alm B, Wennergren G, et al. Interactions of infectious symptoms and modifiable risk factors in sudden infant death syndrome. The Nordic Epidemiological SIDS study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 521-7.
- [174] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:

187-95.

- [175] Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Wakai K, et al.; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Breastfeeding and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 124-30.
- [176] Ekström A, Nissen E. A mother's feelings for her infant are strengthened by excellent breastfeeding counseling and continuity of care. *Pediatrics* 2006; 118: e309-14.
- [177] McKigney J. The uniqueness of human milk. Economic aspects. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 1005-12.
- [178] Rubio-Rodríguez D. Economic analysis of specialised and intensive promotion of breastfeeding in neonatal units in Spain. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77: 297-308.
- [179] Noonan MC, Rippeyoung PL. The economic costs of breastfeeding for women. *Breastfeed Med* 2011; 6: 325-7.
- [180] Protecting, promoting and supporting breastfeeding: the special role of maternity services. A joint WHO/UNICEF statement. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31: 171-83.
- [181] Pérez-Escamilla R. Evidence based breast-feeding promotion: the Baby-Friendly Hospital Initiative. *J Nutr* 2007; 137: 484-7.
- [182] Organización Mundial de la Salud. Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna. Ginebra, OMS, 1981. <http://www.ibfan-alc.org/codigo/main.htm>.
- [183] Heird WC. Progress in promoting breast-feeding, combating malnutrition, and composition and use of infant formula, 1981-2006. *J Nutr* 2007; 137: 499S-502S.
- [184] DiGirolamo AM, Grummer-Strawn LM, Fein SB. Effect of maternity-care practices on breastfeeding. *Pediatrics* 2008; 122: S43-9.
- [185] Organización Mundial de la Salud. Pruebas científicas de los diez pasos hacia una feliz lactancia natural. División de salud y desarrollo del niño. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1998.
- [186] Lutter CK, Perez-Escamilla R, Segall A, Sanghvi T, Teruya K, Wickham C. The effectiveness of a hospital-based program to promote exclusive breast-feeding among low-income women in Brazil. *Am J Public Health* 1997; 87: 659-63.
- [187] Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al.; PROBIT Study Group (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA* 2001 ;285: 413-20.

- [188] Morrow AL, Guerrero ML, Shults J, Calva JJ, Lutter C, Bravo J, et al. Efficacy of home-based peer counselling to promote exclusive breastfeeding: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1226-31.
- [189] Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115: 496-506.
- [190] Tembory Molina MC. Knowledge of breastfeeding management among residents in pediatrics. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 263-7.
- [191] Wolynn T. Breastfeeding--so easy even a doctor can support it. *Breastfeed Med* 2011; 6: 345-7.
- [192] Hay AE. Volunteer counsellors for supporting breast feeding: support for breast feeding must be proactive. *BMJ* 2004; 328: 349.
- [193] Campbell CM. Volunteer counsellors for supporting breast feeding: peer support is worth further investigation. *BMJ* 2004; 328: 349.
- [194] Brasileiro AA, Ambrosano GM, Marba ST, Possobon Rde F. Breastfeeding among children of women workers. *Rev Saude Publica* 2012; 46: 642-8.
- [195] Biagioli F. Returning to work while breastfeeding. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2201-8.
- [196] Drugs and breast-feeding. *Br Med J* 1979; 1: 642.
- [197] Mathew JL. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgrad Med J* 2004; 80: 196-200.
- [198] Dorea JG. Maternal smoking and infant feeding: breastfeeding is better and safer. *Matern Child Health J* 2007; 11: 287-91.
- [199] Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre lactancia materna. 2012. <http://www.aeped.es/documentos/recomendaciones-sobre-lactancia-materna-comite-lactancia-materna>.
- [200] Garry A, Rigourd V, Amirouche A, Fauroux V, Aubry S, Serreau R. Cannabis and breastfeeding. *J Toxicol* 2009; 2009: 596149.
- [201] Glatstein MM, Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Koren G., Methadone exposure during lactation. *Can Fam Physician* 2008; 54: 1689-90.
- [202] Martín I, López-Vílchez MA, Mur A, García-Algar O, Rossi S, Marchei E, Pichini S. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal drinking of mate. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 127-9.
- [203] Ryu JE. Effect of maternal caffeine consumption on heart rate and sleep time of breast-fed infants. *Dev Pharmacol Ther* 1985; 8: 355-63.
- [204] Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: prospective cohort study.

Pediatrics 2012; 129: 860-8.

- [205] Canadian Paediatric Society. Maternal infectious diseases, antimicrobial therapy or immunizations: very few contraindications to breastfeeding. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006; 17: 270-2.
- [206] Lamounier JA, Moulin ZS, Xavier CC. Recommendations for breastfeeding during maternal infections. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: S181-8.
- [207] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. World Health Organization, 2010.
- [208] Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Raviglione M. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis* 2012; 205: S216-27.
- [209] Read JS; American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics* 2003; 112: 1196-205.
- [210] Schanler RJ. CMV acquisition in premature infants fed human milk: reason to worry? *J Perinatol* 2005; 25: 297-8.
- [211] Miron D, Brosilow S, Felszer K, Reich D, Halle D, Wachtel D, et al. Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired Cytomegalovirus infection in low birth weight infants. *J Perinatol* 2005; 25: 299-303.
- [212] Camus M, Clouard C. Myasthenia and pregnancy. Apropos of 8 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1989; 18: 905-11.
- [213] Berlit S, Tuschy B, Spaich S, Sütterlin M, Schaffelder R. Myasthenia gravis in pregnancy: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012; 2012: 736024.
- [214] Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment Fourth Revised Edition*. Germany: Springer; 2006.
- [215] Kanufre VC, Starling AL, Leão E, Aguiar MJ, Santos JS, Soares RD, Silveira AM. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 447-52.
- [216] Valman HB. The first year of life: Jaundice in the newborn. *BMJ* 1989; 299: 1272-4.
- [217] Gartner LM. Breastfeeding and jaundice. *J Perinatol* 2001; 21: S25-9.
- [218] Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate- glucuronosyltransferase

gene. *Pediatrics* 2000; 106: E59.

- [219] Díez Domingo J, Ridao López M, Ubeda Sansano I, Ballester Sanz A. Incidence and cost of hospitalizations for bronchiolitis and respiratory syncytial virus infections in the autonomous community of Valencia in Spain (2001 and 2002). *An Pediatr (Barc)* 2006; 65: 325-30.
- [220] Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics* 2006; 118: 2418-23.
- [221] Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1065-9.
- [222] Pérez Rodríguez MJ, Otheo de Tejada Barasoain E, Ros Pérez P. Bronquiolitis en pediatría: puesta al día. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010; 34:3-11.
- [223] 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.
- [224] Björ O, Bråbäck L. A retrospective population based trend analysis on hospital admissions for lower respiratory illness among Swedish children from 1987 to 2000. *BMC Public Health* 2003; 3: 22.
- [225] Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L., Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7: 3.
- [226] Cano Fernández J, Zabaleta Camino C, de la Torre Montes de Neira E, Yep Chullen GA, Melendi Crespo JM, Sánchez Bayle M. Pre and postnatal tobacco exposure and bronchiolitis. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 115-20.
- [227] Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012; 130: e492-500.
- [228] Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 429-36.
- [229] Chawes BL, Pooririsak P, Johnston SL, Bisgaard H. Neonatal bronchial hyperresponsiveness precedes acute severe viral bronchiolitis in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 354-61.
- [230] Chatzimichael A, Tsalkidis A, Cassimos D, Gardikis S, Tripsianis G, Deftereos S, et al. The role of breastfeeding and passive smoking on the development of severe bronchiolitis in infants. *Minerva Pediatr* 2007; 59: 199-206.

- [231] Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2011; 12: 5.
- [232] Blizzard L, Ponsonby AL, Dwyer T, Venn A, Cochrane JA. Parental smoking and infant respiratory infection: how important is not smoking in the same room with the baby? *Am J Public Health* 2003; 93: 482-8.
- [233] Ruiz-Charles MG, Castillo-Rendón R, Bermúdez-Felizardo F. Risk factors associated with bronchiolitis in children under 2 years of age. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 125-32.
- [234] Cinar N, Dede C, Cevahir R, Sevimli D. Smoking status in parents of children hospitalized with a diagnosis of respiratory system disorders. *Bosn J Basic Med Sci* 2010; 10: 319-22.
- [235] Uncu Y, Ozcakir A, Ercan I, Bilgel N, Uncu G. Pregnant women quit smoking; what about fathers? Survey study in Bursa Region, Turkey. *Croat Med J* 2005; 46: 832-7.
- [236] Albernaz EP, Menezes AM, César JA, Victora CG, Barros FC, Halpern R. Risk factors associated with hospitalization for bronchiolitis in the post-neonatal period. *Rev Saude Publica* 2003; 37: 485-93.
- [237] Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005; 115: e7-14.
- [238] Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. Clinical epidemiological study of lower respiratory tract illness with wheezing in children under 2 years of age and its risk factors. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 379-83.
- [239] Lanari M, Giovannini M, Giuffré L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection, in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 458-65.
- [240] Toms GL. Respiratory syncytial virus: virology, diagnosis, and vaccination. *Lung* 1990;168: 388-95.
- [241] Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics* 2008; 122: 1196-203.
- [242] Nafstad P, Jaakkola JJ, Hagen JA, Botten G, Kongerud J. Breastfeeding, maternal smoking and lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1996; 9: 2623-9.
- [243] Young S, O'Keeffe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 16-24.

- [244] Dornelles CT, Piva JP, Marostica PJ. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis. *J Health Popul Nutr* 2007; 25: 336-43.
- [245] Flaherman VJ, Ragins AI, Li SX, Kipnis P, Masaquel A, Escobar GJ. Frequency, duration and predictors of bronchiolitis episodes of care among infants ≥ 32 weeks gestation in a large integrated healthcare system: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 144.
- [246] Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1975-81.
- [247] Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol* 2007; 79: 1951-8.
- [248] Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E, et al. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1273-83.
- [249] López Guinea A, Casado Flores J, Martín Sobrino MA, Espínola Docio B, de la Calle Cabrera T, Serrano A, García Teresa MA. Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 116-22.
- [250] Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 418-23.
- [251] Chevret L, Mbieleu B, Essouri S, Durand P, Chevret S, Devictor D. Bronchiolitis treated with mechanical ventilation: prognosis factors and outcome in a series of 135 children. *Arch Pediatr* 2005; 12: 385-90.
- [252] Flores P, Rebelo-de-Andrade H, Gonçalves P, Guiomar R, Carvalho C, Sousa EN, et al. Bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus in an area of Portugal: epidemiology, clinical features, and risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 39-45.
- [253] Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación). Consensus conference on acute bronchiolitis (VI): prognosis of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72: 354.e1-354.e34.
- [254] Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143: S112-7.
- [255] 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.

- [256] Papoff P, Moretti C, Cangiano G, Bonci E, Roggini M, Pierangeli A, et al. Incidence and predisposing factors for severe disease in previously healthy term infants experiencing their first episode of bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2011; 100: e17-23.
- [257] 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.
- [258] Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 601-5.