

Tabaquismo pasivo prenatal y posnatal y bronquiolitis

J. Cano Fernández, C. Zabaleta Camino, E. de la Torre Montes de Neira, G.A. Yep Chullen, J.M. Melendi Crespo y M. Sánchez Bayle

Sección de Lactantes B. Unidad de Epidemiología. Hospital Universitario del Niño Jesús. Madrid. España.

Objetivos

Determinar la influencia de la exposición prenatal y posnatal a tabaco en el posterior desarrollo de bronquiolitis.

Pacientes y métodos

Se realizó una encuesta a los padres de los lactantes ingresados entre agosto de 2001 y agosto de 2002, acerca del hábito tabáquico de ambos progenitores y el hábito tabáquico materno durante la gestación. Para el diagnóstico de bronquiolitis se utilizaron criterios clínicos, analíticos y radiológicos.

Resultados

De los 450 lactantes ingresados durante ese período, 123 (27,3%) fueron diagnosticados de bronquiolitis, y 327 constituyeron el grupo control. El 61,6% tenía al menos un progenitor fumador, de los cuales el 32,9% desarrolló bronquiolitis; el 39,1% no tenía ningún progenitor fumador, y desarrolló bronquiolitis el 18,2% de ellos (*odds ratio* [OR] = 2,20 [1,39-3,47]). El 35,3% del total de niños estudiados tenían madre fumadora, de los que el 37,7% fueron casos frente al 21,4% de bronquiolitis en los hijos de no fumadoras (OR = 2,22 [1,45-3,39]). El 49,6% eran hijos de padre fumador, con un porcentaje de bronquiolitis del 32,3% frente al 22% de los lactantes hijos de padre no fumador (OR = 1,65 [1,10-2,57]). El 44% de los hijos de madre fumadora durante la gestación ingresó por bronquiolitis frente a sólo el 20,9% de los no expuestos prenatalmente (OR = 2,96 [1,90-4,62]). Destaca el elevado índice de mujeres fumadoras durante el embarazo (27,8%). Tras la realización del estudio multivariante con regresión logística, sólo el tabaquismo durante la gestación mantuvo la significación estadística ($p < 0,00001$; OR = 3,27 [1,39-7,71]).

Conclusiones

El hábito tabáquico materno durante la gestación parece ser el principal factor de riesgo para el posterior desarrollo de bronquiolitis en el lactante.

Palabras clave:

Tabaquismo pasivo. Bronquiolitis. Gestación.

PRE AND POSTNATAL TOBACCO EXPOSURE AND BRONCHIOLITIS

Objectives

To determine the influence of pre- and postnatal tobacco exposure in the development of bronchiolitis.

Patients and methods

A questionnaire was given to the parents of children hospitalized between August 2001 and August 2002. It included items on parental smoking habits and maternal smoking during pregnancy. Clinical, analytical and radiological criteria were used to diagnose bronchiolitis.

Results

Of 450 children, 123 (27.3%) were diagnosed with bronchiolitis. The control group was composed of 327 children. A total of 61.6% of the children had at least one parent who smoked and 32.9% of these children developed bronchiolitis; 39.1% had non-smoking parents and 18.2% were hospitalized with bronchiolitis (OR = 2.20 [1.39-3.47]). Of the entire group of children studied, 35.3% had mothers who smoked and 37.7% of these children had bronchiolitis compared with 21.4% of children whose mothers were non-smokers (OR = 2.22 [1.45-3.39]). A total of 49.6% had fathers who smoked, and 32.3% of these children were diagnosed with bronchiolitis compared with 22% of children whose fathers were non-smokers (OR = 1.65 [1.10-2.57]). Forty-four percent of children whose mothers smoked during pregnancy were hospitalized with bronchiolitis compared with only 20.9% of non-exposed children (OR = 2.96 [1.90-4.62]). The large number of mothers who smoked during pregnancy (27.8%) was notable. Multivariate analysis with logistic regression was performed and the only variable that remained statistically significant was smoking during pregnancy ($p < 0.00001$; OR = 3.27 [1.39-7.71]).

Correspondencia: Dr. M. Sánchez Bayle.
Unidad de Epidemiología. Hospital Universitario del Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: fadspu@teleline.es

Recibido en septiembre de 2002.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2002.

Conclusions

Maternal smoking during pregnancy seems to be the main risk factor for the subsequent development of bronchiolitis.

Key words:

Passive smoking. Bronchiolitis. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis constituye un importante problema sanitario en los 2 primeros años de la vida¹⁻⁴. Supone la primera causa de hospitalizaciones del lactante: se estima que durante las epidemias pueden enfermar alrededor del 10% de los lactantes de una comunidad, de los que el 15% aproximadamente requerirán ingreso⁵; la mortalidad por bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS) positivo, en niños previamente sanos, es menor del 1%, y oscila entre el 1-7% en las formas leves-moderadas que requieren ingreso³. La bronquiolitis afecta por definición a niños menores de 2 años, con una prevalencia máxima entre los 3 y 6 meses⁵⁻⁷. Parece haber un ligero predominio en los varones (1,5:1)^{2,7}. A pesar de su elevada prevalencia, no supone un grave riesgo para los lactantes sanos, que suelen mejorar de forma espontánea o con mínimas medidas de soporte; los casos de infección grave que pueden requerir cuidados intensivos están casi siempre relacionados con uno o varios factores de riesgo^{1,4,8,9}.

El VRS constituye la primera causa de infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) durante la lactancia y primera infancia, incluyendo bronquiolitis y neumonías^{1,5,6,8,10-12}; es responsable, según las distintas series, de hasta el 75-90% del total de las bronquiolitis durante los picos epidémicos invernales, especialmente en pacientes hospitalizados^{1-3,6,11}. Durante los meses de verano se produce un claro descenso, tanto en el número de hospitalizaciones como en la participación del VRS en este proceso, surgiendo un aumento relativo de otros agentes etiológicos que carecen de este predominio estacional: parainfluenza, adenovirus, influenza, rinovirus, enterovirus, citomegalovirus (pacientes inmunodeprimidos), y *Mycoplasma*^{1-3,6}. Las principales formas de transmisión son las gotas de Pflügge y el contacto con materiales infectados, a partir de un lactante con bronquiolitis o, lo que es más frecuente, de un adulto que presenta un cuadro banal de vías respiratorias altas; el aislamiento respiratorio y, sobre todo, el lavado sistemático de manos después de la manipulación de un paciente con bronquiolitis por VRS(+), constituyen las dos armas fundamentales con las que cuenta el personal sanitario y las personas del entorno para evitar su propagación⁸.

En lo referente a factores de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis, el medio urbano, sobre todo en áreas de tráfico denso de vehículos, hacinamiento, ingreso hospitalario, contacto con otros niños y, sobre todo, la asisten-

cia a guardería se consideran factores de riesgo importantes^{1,4,7,13}; la historia de asma en familiares de primer grado y la prematuridad podrían también tener relación con el desarrollo de esta enfermedad, mientras que la lactancia materna prolongada es propuesta por algunos autores como factor protector¹⁴⁻¹⁷. El papel del tabaquismo pasivo como factor de riesgo en la aparición de enfermedades de las vías respiratorias bajas parece demostrado en los numerosos trabajos publicados al respecto; existe abundante bibliografía que parece demostrar una relación entre la exposición al humo del tabaco en edades tempranas de la vida y el posterior desarrollo de hiperreactividad bronquial^{1,10}, así como de alteraciones en las pruebas de función respiratoria^{10,18-20} e infecciones de vías respiratorias altas y bajas (neumonías, otitis medias)^{15,20-22}. Para estudiar la posible relación entre el hábito tabáquico de los padres y el desarrollo de bronquiolitis en el lactante, se realizó un estudio retrospectivo sobre los lactantes ingresados a lo largo de un año en nuestro hospital.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en la sección de lactantes del Hospital Universitario del Niño Jesús de Madrid. Se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles, en el que se incluyeron 450 lactantes que fueron ingresados en el hospital entre agosto de 2001 y agosto de 2002, de edades comprendidas entre 0,2-24 meses (media, 4,5 meses). Se seleccionaron como casos aquellos diagnosticados de bronquiolitis, incluyéndose dentro del grupo control todos los procesos restantes, a excepción de aquellos pacientes con patología respiratoria distinta de bronquiolitis.

Para el diagnóstico de bronquiolitis se emplearon criterios clínicos, analíticos y radiológicos. Como criterios clínicos se aplicaron los criterios de McConnochie²³; 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 Ferres²⁴; a todos los pacientes que cumplían criterios clínicos de bronquiolitis se les realizó radiografía de tórax, interpretada por el servicio de radiología del hospital; se aceptaron como patrones de bronquiolitis las radiografías interpretadas como: dentro de la normalidad, hiperinsuflación e infiltrados perihiliares. A todos los ingresados con sospecha de bronquiolitis les fue extraída, asimismo, fórmula sanguínea y hemocultivo. Para identificar al VRS como agente causal de la bronquiolitis, se realizó en todos los casos enzoinmunoanálisis (ELISA) (DIRECTIGEN® RSV de Becton-Dickinson) en muestra de moco nasofaríngeo extraído en urgencias: en aquellos en los que el test resultó negativo, se practicó un segundo ELISA (Abbott TESTPACK® RSV) sobre una nueva muestra obtenida en el servicio de lactantes; se consideraron bronquiolitis VRS(+) aquellas en las que al menos un test dio positivo. Para conocer el grado

de exposición al tabaco, se recogió información de los padres mediante una encuesta, realizada por el pediatra que realizó la historia clínica, en la que se incluía: motivo del ingreso, hábito tabáquico materno y paterno, y tabaquismo materno durante el embarazo; la encuesta recogía igualmente la edad del niño, del padre y de la madre, semanas de gestación, peso del recién nacido y lactancia materna. La medida de asociación utilizada fue la *odds ratio* (OR), calculando el intervalo de confianza (IC) del 95%; para conocer el grado de significación estadística se utilizó la chi cuadrado (χ^2), y se realizó análisis multivariante con regresión logística: el análisis se hizo siguiendo una estrategia hacia atrás partiendo del modelo máximo, sacando aquellas variables independientes cuyo coeficiente de regresión tenía una $p < 0,07$. Se empleó el programa comercial SPSS 9,0[®].

RESULTADOS

De los 450 lactantes incluidos en el estudio, 258 (57,3%) eran niños y 192 (42,7%) niñas; 123 (27,3%) fueron diagnosticados de bronquiolitis, siendo el 76,4% VRS(+); del total de casos, 68 (55,3%) correspondieron a niños y 55 (44,7%) niñas; la relación varón:mujer fue de 1,2:1, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,593$); 327 lactantes constituyeron el grupo control; entre éstos, los diagnósticos más frecuentes al ingreso fueron: síndrome febril (19,26%), gastroenteritis agudas (15,90%), infección del tracto urinario (11%), y 10 vómitos (3,05%); en el 9,78% no se objetivó enfermedad durante su ingreso.

En cuanto a la edad de los niños diagnosticados de bronquiolitis, tenían una media de edad de 4,13 meses (desviación estándar [DE] 3,06); de ellos 98 casos (el 79,67%) tenían una edad menor de 7 meses. La edad media de los controles fue de 4,57 (DE, 4,65) y 246 (75,22%) tenían menos de 7 meses.

Un total de 277 (61,6%) tenía al menos un progenitor fumador (padre, madre o ambos): de ellos, 91 (32,9%) ingresaron con el diagnóstico de bronquiolitis. De los 173 niños que no tenían ningún progenitor fumador, 32 (18,4%) desarrollaron bronquiolitis ($p < 0,0001$; OR = 2,20 [1,39-3,47]).

Eran hijos de madre fumadora 159 lactantes, de los cuales 60 (37,7%) fueron casos, frente a un porcentaje de bronquiolitis en hijos de madres no fumadoras del 21,4% ($p < 0,0001$; OR = 2,22 [1,45-3,39]).

Tenían padre fumador 223 lactantes (49,6%), y 72 de ellos (32,3%) eran bronquiolitis, frente al 22% de los hijos de padres no fumadores ($p = 0,01$; OR = 1,65 [1,10-2,57]).

Un total de 125 lactantes (27,8%) fueron expuestos al tabaco durante la gestación: 55 de ellos (44%) fueron ingresados por bronquiolitis, frente a sólo el 20,9% de los no expuestos prenatalmente ($p < 0,0001$; OR = 2,96 [1,90-4,62]). Todos estos resultados se recogen en las tablas 1 y 2.

En el análisis multivariante se recogieron un total de 9 variables: tabaquismo durante la gestación, al menos un progenitor fumador, madre fumadora, padre fumador, edad del lactante, edad paterna, edad materna, semanas de gestación, y peso del recién nacido; de ellas, sólo el tabaquismo durante el embarazo resultó estadísticamente significativo, de manera que los niños expuestos durante la gestación tendrían aproximadamente el triple de probabilidades de desarrollar bronquiolitis frente a los no expuestos. En cuanto a las semanas de gestación, se encontró un resultado en el límite de la significación estadística ($p = 0,06$; OR = 1,79 [0,97-3,27]) para los niños de menos de 36 semanas de gestación. Estos resultados se recogen en las tablas 3 y 4.

DISCUSIÓN

Es importante resaltar en primer lugar la elevada incidencia de fumadores en hogares donde se convive con niños pequeños. El humo del tabaco constituye el princi-

TABLA 1. Exposición a tabaco en el grupo estudiado (n = 450)

Hábito tabáquico	Casos (n = 123)	Controles (n = 327)	Total
Al menos un progenitor fumador	91	186	277
Madre fumadora	60	99	159
Padre fumador	72	151	223
Tabaquismo durante embarazo	55	70	125

TABLA 2. Proporción de bronquiolitis según hábito tabáquico de los progenitores

		Bronquiolitis (%)	OR	Significación estadística
Al menos un progenitor fumador	Sí	91 (32,85)	2,20 (1,39-3,47)	$p < 0,0001$
	No	32 (18,49)		
Madre fumadora	Sí	60 (32,28)	2,22 (1,45-3,39)	$p < 0,0001$
	No	63 (22,46)		
Padre fumador	Sí	72 (32,28)	1,65 (1,10-2,57)	$p = 0,010$
	No	51 (22,46)		
Tabaquismo durante embarazo	Sí	55 (44)	2,96 (1,90-4,62)	$p < 0,0001$
	No	65 (20,92)		

OR: *odds ratio*.

TABLA 3. Resultados de la regresión logística (modelo inicial)

Variable	Grado de significación estadística	OR
Tabaquismo durante gestación	p = 0,01	3,27 (1,39-7,71)
Al menos un progenitor fumador	p = 0,19	1,80 (0,75-4,30)
Madre fumadora	p = 0,56	0,76 (0,31-1,90)
Padre fumador	p = 0,70	0,87 (0,44-1,74)
Edad del lactante	p = 0,61	0,99 (0,93-1,04)
Edad de la madre	p = 0,75	1,00 (0,97-1,02)
Edad del padre	p = 0,68	1,01 (0,96-1,06)
Embarazo de menos de 36 semanas	p = 0,07	0,83 (0,73-0,95)
Peso del recién nacido	p = 0,90	0,97 (0,60-1,58)

OR: odds ratio.

TABLA 4. Resultados de la regresión logística (modelo final)

Variable	Grado de significación estadística	OR
Tabaquismo durante gestación	p < 0,0001	3,27 (1,39-7,71)
Embarazo de menos de 36 semanas	p = 0,06	1,79 (0,97-3,27)

OR: odds ratio.

pal contaminante ambiental al que están expuestos los niños²⁵; en nuestro estudio, el 62,3% tenía al menos una persona fumadora en casa, y el 35,9 y el 50,5% convivían con una madre y un padre fumadores, respectivamente. Según datos recientes, entre el 33-77% de los niños en Estados Unidos, el 50% de los niños ingleses, y hasta el 70% de los niños turcos estarían expuestos al humo del tabaco de forma regular^{25,26}. Uno de estos estudios, realizado en Estados Unidos²⁶, señala que sólo el 12,5% de los hogares con niños, en áreas urbanas, estarían libres de la exposición al tabaco; esta cifra contrasta notablemente con la obtenida por nosotros (39,1% fueron hijos de progenitores no fumadores); este estudio remarca asimismo que la restricción del hábito tabáquico en el hogar sería más probable en presencia de niños, o de un adulto no fumador. Mahabee-Gittens²⁷ señala una prevalencia de fumadores en los hogares de niños afectados de asma y/o bronquiolitis de hasta el 41%. Destacamos también la elevada incidencia de gestantes fumadoras en nuestro estudio, alrededor de 1 de cada 4. En lo concerniente a la distribución por sexos, no hemos hallado diferencias significativas en la incidencia de bronquiolitis (1,2:1 a favor de varones); aunque en la literatura se recoge un discreto predominio en el varón (en torno a 1,5:1), las cifras encontradas no difieren mucho de nuestros resultados^{1,2,7}.

En nuestro estudio, el hábito tabáquico durante el embarazo aumenta significativamente el riesgo de bronquiolitis en el lactante (OR = 3,27 [1,40-7,71]): publicaciones recientes parecen llegar a afirmaciones similares, y establecen que el tabaquismo durante el embarazo aumenta de manera importante el riesgo de sibilancias e infecciones del tracto respiratorio superior e inferior durante los primeros meses de la vida^{10,21,28-31}. El tabaquismo durante la gestación, al igual que la exposición posnatal, se ha relacionado igualmente con una mayor incidencia de hospitalizaciones por enfermedades infecciosas y respiratorias en la infancia^{32,33}; Adler et al¹⁰ concluyen que la exposición ambiental a tabaco, tanto por tabaquismo materno como paterno, se asocia a alteraciones en las pruebas de función pulmonar en la primera infancia, que serían independientes de la infección por VRS; estas alteraciones se producirían principalmente por compromiso de las pequeñas vías respiratorias¹⁹; además, parece que esta influencia negativa del tabaco sobre el niño no se limita a las últimas semanas, previas al parto¹⁸.

La exposición posnatal a tabaco no constituyó, en nuestro trabajo, en el estudio multivariante, un factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis, en ninguna de las 3 posibilidades: padre fumador, madre fumadora o, al menos, un progenitor fumador. Ruiz-Charles et al¹⁴, a través de un estudio caso control, establecen como factores de riesgo de bronquiolitis la historia de asma bronquial en los familiares de primer grado, así como el antecedente de prematuridad, pero no encuentran una asociación estadísticamente significativa con la exposición prenatal o posnatal al humo de tabaco; este estudio señala además como factor protector la lactancia materna. Respecto a este último punto, un estudio que relaciona lactancia materna, tabaquismo e ITRI, determina que el tabaquismo materno incrementa el riesgo de ITRI en niños alimentados al pecho durante menos de 6 meses, pero no si la lactancia materna se prolonga más allá del sexto mes de vida¹⁵; los autores destacan así que el papel protector de la lactancia materna es mayor en niños fumadores pasivos. Por otro lado, la asociación de historia familiar de asma y tabaquismo ambiental podrían tener un efecto sumatorio en el riesgo de padecer bronquiolitis, y así queda reflejado en la literatura¹⁶. Pedreira et al³⁴ encuentran, a través de un estudio prospectivo, una relación significativa entre el desarrollo de traqueítis y/o bronquitis y la exposición a tabaco, pero no con la aparición de bronquiolitis.

Hemos encontrado, no obstante, estudios cuyos resultados difieren notablemente de lo reseñado hasta ahora, lo que podría deberse al hecho de que la mayoría de los estudiados en nuestro caso eran niños de menos de 7 meses, o porque el tabaquismo materno durante el embarazo no fue estudiado por los otros autores. Según una reciente publicación, cuando la madre o ambos progenitores son fumadores, se incrementa el riesgo de sibilan-

cias en los primeros 2 años de vida, pero esto no ocurre cuando el fumador es el padre¹, posiblemente por un mayor contacto del niño con la madre frente al padre. Otros trabajos concluyen, igualmente, que la exposición ambiental a tabaco incrementa el riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (bronquitis, bronquiolitis, neumonía), sobre todo en los primeros 2 años de vida^{3,15,17,20}. Lanari et al¹² no sólo destacan el aumento de prevalencia de bronquiolitis en lactantes expuestos al tabaco, sino también un aumento de su gravedad, aspecto éste que ya destacamos anteriormente al referirnos al incremento de las hospitalizaciones por este tipo de enfermedad en presencia del tabaco. La determinación sérica de cotinina, que no pudo ser realizada en nuestro estudio, parece ser un método más efectivo para valorar el grado de exposición a tabaco, ya que, además de ser más objetivo, permite cuantificar esta exposición. Uno de los estudios en el que se utilizó dicho método²⁵ encontró unos niveles de cotinina en el suero de los lactantes con bronquiolitis VRS(+) significativamente mayores que en los niños sin síntomas respiratorios; al tener la posibilidad de cuantificar la exposición, los autores afirman igualmente que el riesgo de bronquiolitis se incrementa en las situaciones de exposición súbita a grandes cantidades de tabaco en aquellos niños que vienen sufriendo un tabaquismo pasivo de forma regular.

La medición de cotinina en la orina del lactante²¹, así como en el meconio del recién nacido²⁹, son otros métodos empleados para valorar el grado de exposición ambiental a tabaco. Se ha referido²² que los niveles urinarios de cotinina se relacionan de manera positiva con el hábito tabáquico materno, así como con el desarrollo de infecciones del tracto respiratorio superior, pero no establecen una relación causal entre el desarrollo de bronquiolitis y el antecedente de exposición posnatal a tabaco, conclusión esta última que coincide con nuestros resultados.

Con respecto a la duración de la gestación, no hemos encontrado diferencias significativas entre los nacidos por debajo de las 36 semanas y los de edad gestacional superior, si bien los resultados se acercan bastante a los niveles de significación (v. tabla 4). La importancia de la prematuridad como factor de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis aparece en numerosas publicaciones, tanto por presentar una incidencia aumentada^{1,14}, como por una mayor gravedad de la misma^{1,4,8}.

En conclusión, creemos que es importante destacar la elevada incidencia de fumadores en hogares con niños pequeños, y el alto índice de tabaquismo entre las mujeres embarazadas. La bronquiolitis constituye una causa importante de morbilidad, así como una parte importante de los ingresos hospitalarios, en la época del lactante. En cuanto a la relación entre exposición a tabaco y bronquiolitis, el hábito tabáquico materno durante el embarazo parece asociarse con una mayor incidencia de bron-

quiolitis después del nacimiento, si bien no hemos encontrado en la regresión logística relación entre esta infección y la exposición posnatal al tabaco. Existen, no obstante, numerosos trabajos publicados que parecen dejar claro el papel de esta exposición posnatal a tabaco como factor de riesgo en el posterior desarrollo de bronquiolitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. Estudio clínico-epidemiológico de las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias en menores de 2 años y factores de riesgo asociados. *An Esp Pediatr* 1999;50:379-83.
2. García García ML, Ordoñas Gabin M, Calvo Rey C, González Álvarez MI, Aguilar Ruiz J, Arregui Sierra A, et al. Infecciones virales de vías respiratorias inferiores en lactantes hospitalizados: etiología, características clínicas y factores de riesgo. *An Esp Pediatr* 2001;55:101-7.
3. González Caballero D, González Pérez Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr* 2001; 55:355-64.
4. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: A developed country perspective. *Respir Med* 2002;96 (Suppl B):S1-S7.
5. Gellida Royo MJ, Maixé Ceballos J, Allué Martínez X, Closa Monasterolo R. Análisis epidemiológico de la bronquiolitis en la región sanitaria de Tarragona. *An Esp Pediatr* 1999;50:21-4.
6. Cabrera Roca G, Domínguez Ortega F, Lafarga Capuz B, Calvo Rosales J. Estudio clínico-epidemiológico de la infección por virus respiratorio sincitial en el lactante. *An Esp Pediatr* 1997; 46:576-80.
7. Orenstein M. Bronquiolitis. Nelson. Tratado de pediatría, 16ª ed. McGraw-Hill Interamericana, 2000; p. 407-8.
8. American Academy of Pediatrics. Virus respiratorio sincitial. Red Book. 25ª ed. 2000:530-5.
9. Hayes EB, Hurwitz ES, Schonberger LB, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus outbreak on American Samoa. Evaluation of risk factors. *Am J Dis Child* 1989;143:316-21.
10. Adler A, Ngo L, Tager I. Association of tobacco smoke exposure and respiratory syncytial virus infection with airways reactivity in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:418-27.
11. Choy G. A review of respiratory syncytial virus infection in infants and children. *Home Care Provid* 1998;3:306-11.
12. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:458-65.
13. Ciccone G, Forastiere F, Agabiti N, Biggeri A, Bissanti L, Chellini E, et al. Road traffic and adverse respiratory effects in children. SIDRIA Collaborative Group. *Occup Environ Med* 1998;55:771-8.
14. 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.
15. Nafstad P, Jaakkola JJ, Hagen JA, Botten G, Kongerud J. Breast-feeding, maternal smoking and lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1996;9:2623-9.
16. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986;140:806-12.

17. Benigno V, Cusimano RA, Colanino G, Basile A, Varia F, La Grutta S. Is appearance of bronchiolitis affected by environmental and genetic factors? *Pediatr Med Chir* 1991;13:155-7.
18. Hoo AF, Henschen M, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Crit Care Med* 1998 158:700-5.
19. Gilliland FD, Berhane K, Mc Connell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000;55:271-6.
20. Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Rev Environ Health* 1996;11:89-100.
21. Gold DR, Burge HA, Carvey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: The relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Crit Care Med* 1999; 160:227-36.
22. Barbier C, Houdret N, Vittrant C, Deschildre A, Turck D. Study of passive smoking measured by urinary cotinine in maternal and child protective health centers in North-Pas-de-Calais. *Arch Pediatr* 2000;7:719-24.
23. González García H, García García F, Fernández Alonso J, Izquierdo López B, Pino Vázquez A, Blanco Quirós A. Estudio clinicoepidemiológico de la bronquiolitis aguda. *An Esp Pediatr* 2000;53:520-6.
24. Bonillo Perales A, Romero González J, Picazo Angelín B, Tapia Ceballos L, Romero Sánchez J, Martínez Marín MI. Valor pronóstico y precisión de los indicadores de crisis asmática grave. *An Esp Pediatr* 1997;47:606-10.
25. Gurkan F, Kiral A, Dagli E, Karakoç F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol* 2000;16:465-8.
26. Okah F, Choi W, Okuyemi K, Ahluwalia J. Efecto de la presencia de niños sobre la restricción del tabaco en el hogar de los fumadores en las áreas urbanas. *Pediatrics (Ed esp)* 2002;53:89-94.
27. Mahabee-Gittens M. Smoking in parents of children with asthma and bronchiolitis in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2002;18:4-7.
28. Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ, the ALSPAC Study Team. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: A prospective, longitudinal study. *Arch Dis Child* 2000;83: 307-12.
29. Nuesslein TG, Beckers D, Rieger CH. Cotinine in meconium indicates risk for early respiratory tract infections. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:283-90.
30. Stein RT, Holberg CJ, Sherryl D, Wright AL, Morgan WJ, Tausing L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: The Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:1030-7.
31. Dybing E, Sanner T. Passive smoking, sudden infant death syndrome (SIDS) and childhood infections. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:202-5.
32. Yuan W, Basso O, Sorensen HT, Olsen J. Maternal prenatal lifestyle factors and infectious disease in early childhood: A follow-up study of hospitalization within a Danish birth cohort. *Pediatrics* 2001;107:357-62.
33. Pardo Crespo MR, Pérez Iglesias R, Llorca J, Rodrigo Calabia E, Álvarez Granda L, Delgado Rodríguez M. Influencia del hábito tabáquico familiar en la hospitalización infantil por enfermedad respiratoria en los 2 primeros años de vida. *An Esp Pediatr* 2000;53:339-45.
34. Pedreira FA, Guandolo VL, Feroli EJ, Mella GW, Weiss IP. Involuntary smoking and incidence of respiratory illness during the first year of life. *Pediatrics* 1985;75:594-7.