



## La bronquiolitis grave en lactantes menores de seis meses es un factor de riesgo para las sibilancias recurrentes

L. Pérez Cid<sup>a</sup>, B. San José Valiente<sup>b</sup>, V. Quintero Calcaño<sup>c</sup>, G. Díaz López<sup>c</sup>,  
J. Mesa Guzmán<sup>c</sup>, A. Cañete Díaz<sup>c</sup>, A. Tagarro García<sup>c</sup>

Publicado en Internet:  
5-septiembre-2013

Lorena Pérez Cid:  
lperez\_ec@yahoo.es

<sup>a</sup>Coordinadora de Investigación Clínica. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. España • <sup>b</sup>Bioestadística. Investigación Biomédica. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. España • <sup>c</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** diversos factores de riesgo se han asociado con las sibilancias recurrentes después de la bronquiolitis aguda (BA).

El objetivo es conocer los factores de riesgo asociados con las sibilancias recurrentes en lactantes (menores de seis meses) previamente sanos hospitalizados con BA en nuestro medio.

**Material y métodos:** estudio observacional, retrospectivo desde enero de 2009 hasta diciembre 2010. Se incluyeron 80 pacientes.

**Resultados:** la media de edad de los niños fue de 69±42 (rango 7-180) días. En el análisis crudo de riesgo relativo (RR) se obtuvo un aumento del RR de sibilancias recurrentes en los pacientes que acudían a la guardería (p=0,03; RR: 1,9; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,1 a 3,3), aquellos con hermanos mayores (p=0,03; RR: 2,2; IC 95%: 0,9 a 5,1), pacientes con necesidad de sistemas de alto flujo humidificado y calentado (p=0,05; RR: 2,1; IC 95%: 1,3 a 3,6), ingresados en Cuidados Intensivos (p=0,01; RR: 2,5; IC 95%: 1,06 a 3,08), y con ventilación mecánica (p=0,05; RR: 2,7; IC 95%: 2,0 a 3,7). Tras el análisis multivariante, la asistencia a guardería (*odds ratio* [OR]: 6,06; IC 95%: 1,4 a 25; p=0,013) y tener hermanos mayores (OR: 4,1; IC 95%: 1,1 a 14,5; p=0,029) resultaron ser factores de riesgo independientes para las sibilancias recurrentes.

**Conclusiones:** la asistencia a la guardería y tener hermanos mayores se asociaron de forma independiente con el diagnóstico de sibilancias recurrentes. Se sugiere que la gravedad de la bronquiolitis es un factor de riesgo notable para desarrollar sibilancias recurrentes un año después de la BA.

### Palabras clave:

- Sibilancias recurrentes
- Bronquiolitis
- Virus respiratorio sincitial
- Asma
- Atopia

## Severe bronchiolitis in infants under six months is a major risk factor for recurrent wheezing

### Abstract

**Background:** several individual and epidemiological risk factors have been associated with recurrent wheezing after acute bronchiolitis (AB). Few research studies focus on very young infants under six months old.

**Objectives:** to find what risk factors are associated with recurrent wheezing in young infants (<6 month-old) hospitalized with moderate to severe acute bronchiolitis (AB) at our setting.

**Material and methods:** a prospective-retrospective, observational study was designed and carried out from January 2009 to December 2011 in a secondary care hospital. Eighty previously healthy patients aged 7-180 days, hospitalized with a first episode of acute moderate AB, were studied.

**Results:** the mean age of infants was 69±42 (range 7-180) days. Crude analysis of relative risk (RR) for recurrent wheezing showed an increased RR in males (p=0.05, RR=1.7 CI 95%: 0.9-3.1), patients in daycare (p=0.03, RR=1.9 CI 95%: 1.1-3.3), with elder siblings (p=0.03, RR=2.2 CI 95%: 0.9-5.1), high-flow therapy (p=0.05, RR=2.1 CI 95%: 1.3-3.6), critical care (p=0.01, RR=2.5 CI 95%: 1.6-3.8), and mechanical ventilation (p=0.05, RR=2.7 CI 95%: 2.0-3.7). After multivariate analysis, daycare attendance (OR: 6.06, CI 95%: 1.4-25; p=0.013) and having elder siblings (OR: 4.1, CI 95% 1.1-14.5, p=0.029) were found to be independent risk factors for recurrent wheezing.

**Conclusions:** daycare attendance and having elder siblings were independently associated with recurrent wheezing. We suggest that severity of bronchiolitis (needing PICU, high flow therapy and mechanical ventilation) is a remarkable risk factor for recurrent wheezing one year after AB.

### Key words:

- Recurrent wheezing
- Bronchiolitis
- Respiratory syncytial virus
- Asthma
- Atopy

**Cómo citar este artículo:** Pérez Cid L, San José Valiente B, Quintero Calcaño V, Díaz López G, Mesa Guzmán J, Cañete Díaz A, et al. La bronquiolitis grave en lactantes menores de seis meses es un factor de riesgo para las sibilancias recurrentes. Rev Pediatr Aten Primaria. 2013;15:229-37.

## INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis aguda (BA) es la infección aguda del tracto respiratorio inferior más común en los bebés. Por lo general, se define como una infección respiratoria baja de origen vírico en niños menores de dos años. Tiene una incidencia anual de un 10-13% en los lactantes y una tasa de ingreso del 2-5%, con un aumento significativo en los últimos años<sup>1,2</sup>. La BA es a menudo más grave y tiene características diferenciales en los niños más pequeños, comparada con la de los niños mayores de 12 o 18 meses. Sin embargo, la investigación clínica rara vez se ha centrado en la primera BA de los lactantes muy pequeños, de menos de seis meses de edad<sup>3</sup>.

Los factores de riesgo individuales para la BA grave son el bajo peso al nacer, la prematuridad y la enfermedad crónica previa (inmunodeficiencia, enfermedades pulmonares, cardíacas o neurológicas). Los factores de riesgo epidemiológicos y ambientales que se conocen para la BA son tener hermanos mayores, la gemelaridad, el tabaquismo pasivo, la raza nativa americana, el hacinamiento, la asistencia a guardería y la altitud<sup>4,5</sup>.

Los niños que han padecido una BA temprana tienen mayor riesgo de presentar episodios recurrentes de sibilancias. Determinadas características individuales genéticas, cardiopulmonares e inmunológicas pueden predisponer a las sibilancias recurrentes asociadas con las infecciones víricas. Los niños nacidos cuatro meses antes del pico de invierno tienen mayor riesgo de desarrollar asma en comparación con los nacidos 12 meses antes del pico<sup>3</sup>. Algunos estudios epidemiológicos han investigado los factores de riesgo de las sibilancias recurrentes o del asma en los niños de cero a tres años. La prematuridad, el sexo masculino, la función pulmonar reducida, la exposición al humo del cigarrillo, las infecciones por virus respiratorio sincitial (VRS) y por rinovirus, la hospitalización, la historia familiar de asma, la asistencia a guardería, tener hermanos mayores, la lactancia artificial y factores relacionados con las alergias son algunos de los determinantes señalados<sup>4,6</sup>.

El objetivo del estudio es conocer qué factores de riesgo están asociados con las sibilancias recurrentes un año después de la hospitalización en lactantes previamente sanos menores de seis meses ingresados por BA moderada-grave en nuestro medio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población

Estudio observacional, retrospectivo, en el Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS). Se realizó el seguimiento durante un año de una cohorte de lactantes hospitalizados por su primera BA. El periodo de reclutamiento fue desde enero 2009 hasta diciembre de 2010 (dos años). Los participantes elegibles eran niños previamente sanos de cero a seis meses, hospitalizados y dados de alta con código para BA (491.22) en la Clasificación Internacional de Enfermedades (9.ª edición). Todos los pacientes han participado tras la obtención del correspondiente consentimiento informado. El diagnóstico de BA se hizo sobre la base de criterios clínicos por pediatras hospitalarios con más de cinco años de experiencia. La necesidad de la hospitalización fue determinada por cualquiera de los siguientes factores: saturación de oxígeno <94%, dificultad respiratoria, rechazo de la alimentación, apnea, aspecto séptico o alteración del estado de conciencia. La edad en sí no fue un criterio de hospitalización. Todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión fueron incluidos inicialmente. Los criterios de exclusión fueron prematuridad de menos de 35 semanas, cardiopatía congénita, neumopatía crónica o enfermedad neuromuscular que pudieran afectar la función pulmonar, inmunodeficiencia y episodios previos de sibilancias o BA.

### Localización

El centro donde se realizó el estudio es el HUIS, un hospital secundario en San Sebastián de los Reyes, Madrid, España. La atención se proporciona a una población estimada de 330 000 personas, un 15% de ellos niños. Los pacientes críticos son transferi-

dos a un hospital terciario a 20 km de distancia (Hospital Universitario La Paz [HULP]).

### Factores de riesgo

Basándonos en la bibliografía, los factores de riesgo evaluados fueron sexo, edad, falta de lactancia materna exclusiva, asistencia a guardería, tener algún hermano mayor, atopia, eosinofilia mayor de  $400/\text{mm}^3$ , asma en alguno de los padres, exposición al humo de tabaco (tabaquismo de los padres), infección por VRS y gravedad del episodio. Se estudió el ítem “necesidad de oxígeno durante el ingreso”, pero también se evaluaron los niveles de gravedad previamente no descritos como factores de riesgo, tales como la necesidad de una terapia de alto flujo, el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y la necesidad de ventilación mecánica.

### Variables

La variable primaria a largo plazo fue del diagnóstico de “sibilancias recurrentes” (sí/no), definido como tres o más episodios de sibilancias en un año después del alta.

Las variables secundarias a largo plazo fueron:

- “Visitas a Urgencias” (sí/no): nuevas visitas a la sala de emergencias (en el HUIS o en el HULP), con un diagnóstico en el informe de BA, sibilancias o broncoespasmo (BE) en los 12 meses tras el alta.
- “Episodios de sibilancias” (sí/no): episodios de sibilancias, definidos como diagnóstico médico de BA, BE o prescripción médica de broncodilatadores en el año después del alta.
- “Corticoides inhalados” (sí/no): necesidad de tratamiento con esteroides inhalados prescritos por un médico en un año después del alta.
- “Re-ingreso” (sí/no): reingresos debidos a AB/sibilancias/BE.

### Registro de datos

Doce meses después del alta, un investigador independiente (LP) accedió a la historia clínica infor-

matizada, a través de tres métodos: a) registros de historia clínica electrónica mediante software Selene® (Siemens SA, España); b) la web de acceso restringido a las historias clínicas en el centro de referencia de tercer nivel (HULP), y c) Horus® (Horus Group Inc., Francia), un programa restringido que permite el acceso a los registros de los pediatras de Atención Primaria. Los pacientes en cuya historia no había ninguna anotación, ni siquiera en las visitas de vacunación, se consideraron “perdidos durante el seguimiento”. Los datos fueron confirmados y completados a través de una encuesta telefónica realizada por dos investigadores diferentes (GD y JM). Se incluyeron en una base de datos confidencial. Esta base de datos fue analizada por un experto en bioestadística (BS) con el programa SPSS 19 (IBM® Inc., EE. UU.). Un comité institucional del hospital aprobó este estudio.

### Estadística

Las descripciones de los datos cualitativos se exponen en frecuencias absolutas y porcentajes, y los datos cuantitativos como media  $\pm$  desviación estándar, mínimo y máximo. La comparación de datos cualitativos se hizo mediante Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. La comparación de los datos cuantitativos entre dos grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. La asociación de factores de riesgo con las variables se muestra como riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para estudiar la relación de los factores de riesgo con el diagnóstico de sibilancias recurrentes. Las variables que formaron parte de los modelos fueron las que se mostraron cerca de la significación ( $p < 0,200$ ). Se utilizó la prueba de *log-rank* para la comparación de datos cuantitativos. Todas las pruebas estadísticas fueron consideradas como esencialmente bilaterales y los valores  $p$  significativos  $< 0,05$ .

## RESULTADOS

### Datos descriptivos

#### a) Reclutamiento

Todos los niños ingresados menores de seis meses de edad con diagnóstico de BA fueron considerados para el reclutamiento. Hasta 102 lactantes fueron tomados en cuenta inicialmente. Veintidós fueron excluidos *a posteriori*. Un paciente fue excluido porque desarrolló una secuela después de la ventilación mecánica (estenosis de glotis) que condicionó varios reingresos, otro por síndrome de Marfan congénito, y otro por comunicación interventricular significativa. Dos más fueron excluidos debido a datos confusos y 17 se perdieron durante el seguimiento. Finalmente, fueron analizados 80 pacientes previamente sanos.

#### b) Características basales

Los pacientes tuvieron desde siete días al ingreso a 18 meses al final del seguimiento. La media de edad de toda la cohorte en el momento del ingreso fue de 69±42 (rango 7-180) días. Hubo los siguientes diagnósticos asociados: ocho atelectasias (10%), cinco neumonías (6, 3%), cuatro otitis medias (5%), una gastroenteritis (1,3%) y una gripe (1,3%). Los antibióticos se utilizaron en 18 (22%) niños.

Un año más tarde, se había diagnosticado de sibilancias recurrentes a 31 niños (38,8%). El tiempo promedio para ser diagnosticado fue de 9,4 meses después del alta.

#### c) Factores de riesgo

La frecuencia de los factores de riesgo en toda la cohorte y las variables a largo plazo se muestran en la **Tabla 1**. La eosinofilia no se analizó, ya que solo 36 pacientes tenían análisis de sangre. El número de nuevas visitas a Urgencias y el número de reingresos fueron demasiado bajos para ser analizados, de modo que solo se reflejan las variables dicotómicas (sí/no).

## Análisis

### a) Factores de riesgo

La **Fig. 1** muestra el RR de sibilancias recurrentes y de uso de esteroides inhalados. Se halló que la asistencia a guardería es un factor de riesgo significativo para visitas a Urgencias ( $p=0,01$ ; RR: 1,2; IC 95%: 1,02 a 3,02). La falta de lactancia materna exclusiva fue un factor de riesgo al borde de la significación estadística ( $p=0,04$ ; RR: 1,2; IC 95%: 0,98 a 1,6) para los episodios de sibilancias. La **Fig. 2** muestra la función de supervivencia de las sibilancias recurrentes de acuerdo a los factores de riesgo significativos. El análisis multivariante reveló que las siguientes variables se asociaron independientemente con los siguientes factores de riesgo:

- Variable “visitas a Urgencias”: acudir a guardería (*odds ratio* [OR]: 4,6; IC 95%: 1,3 a 16,5;  $p=0,017$ ).
- Variable “sibilancias recurrentes”: acudir a guardería (OR: 6,06; IC 95%: 1,4 a 25;  $p=0,013$ ) y tener hermanos mayores (OR: 4,1; IC 95%: 1,1 a 14,5;  $p=0,029$ ).

## DISCUSIÓN

Se presenta un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de niños previamente sanos ingresados por su primera BA. Hemos limitado el reclutamiento de niños menores de seis meses de edad porque consideramos que la BA temprana tiene características propias en comparación con la BA de niños más mayores. El riesgo de sibilancias recurrentes después de una BA es inversamente proporcional a la edad de la primera BA, siendo mayor en niños menores de cuatro meses<sup>3</sup>. Sin embargo, pocos estudios se han centrado en la BA de los menores de seis meses.

La variable principal de este estudio fue “sibilancias recurrentes”. Las variables secundarias se incluyeron para aumentar la consistencia interna, en el supuesto de que los niños con sibilancias recurrentes suelen necesitar esteroides inhalados y que presentan más episodios que requieren broncodilatadores o visitas a Urgencias.

Tabla 1. Prevalencia de las variables para cada uno de los factores de riesgo						
Factores de riesgo	Cohorte completa	Sibilancias recurrentes	Corticoides inhalados	Reingresos	Broncoespasmos	Visitas a Urgencias
<b>Sexo</b>						
Masculino	41 (51,3)	20/41 (48,8)	23/41 (56,1)	6/41 (14,6)	35/41 (85,4)	19/41 (46,3)
Femenino	39 (48,8)	11/39 (28,2)	9/39 (23,1)	2/39 (5,1)	28/39 (71,8)	14/39 (35,9)
<b>Edad</b>						
<1 mes	17 (21,3)	5/17 (29,4)	4/17 (23,5)	0/17 (0)	12/17 (70,6)	5/17 (29,4)
>1 mes	63 (78,8)	26/63 (41,3)	28/63 (44,4)	8/63 (12,7)	51/63 (81,0)	28/63 (44,4)
<b>Lactancia materna exclusiva</b>						
Sí	34 (42,5)	12/34 (35,3)	10/34 (29,4)	2/34 (5,9)	23/34 (67,6)	14/34 (41,2)
No	44 (55)	19/44 (43,2)	31/44 (47,7)	6/44 (13,6)	38/44 (86,4)	19/44 (43,2)
<b>Guardería</b>						
Sí	14 (17,5)	9/14 (64,3)	8/14 (57,1)	2/14 (14,3)	12/14 (85,7)	10/14 (71,4)
No	66 (82,5)	22/66 (33,3)	24/66 (37,4)	6/66 (9,1)	51/66 (77,3)	23/66 (34,8)
<b>Hermanos mayores</b>						
Sí	56 (70)	26/56 (45,1)	26/56 (46,4)	8/56 (14,3)	45/56 (80,4)	24/56 (42,9)
No	24 (30)	4/24 (20,8)	6/24 (25)	0/24 (0)	18/24 (75)	9/24 (37,5)
<b>Atopia</b>						
Sí	18 (22,5)	3/18 (16,7)	5/18 (27,8)	0/18 (0)	14/18 (77,8)	6/18 (33,3)
No	62 (77,5)	28/62 (45,2)	27/62 (43,5)	8/62 (12,9)	49/62 (79)	27/62 (43,5)
<b>Asma padres</b>						
Sí	17 (21,3)	7/17 (41,2)	7/17 (41,2)	3/17 (17,6)	15/17 (88,2)	9/17 (52,9)
No	63 (78,8)	24/63 (38,1)	25/63 (39,7)	5/63 (7,9)	48/63 (76,2)	24/63 (38,1)
<b>Tabaquismo padres</b>						
Sí	51 (63,8)	13/29 (44,8)	11/29 (37,9)	2/29 (6,9)	22/29 (75,9)	13/29 (44,8)
No	29 (36,3)	18/51 (35,3)	21/51 (41,2)	6/51 (11,8)	41/51 (80,4)	20/51 (39,2)
<b>Infección por VRS</b>						
Sí	67 (83)	25/67 (37,3)	26/67 (40,3)	8/67 (11,9)	54/67 (80,6)	28/67 (41,8)
No	13 (16)	6/13 (46,2)	5/13 (38,5)	0/13 (0)	9/13 (69,2)	5/13 (38,5)
<b>Necesidad de oxígeno</b>						
Sí	65 (81,3)	27/65 (41,5)	27/65 (41,5)	7/65 (10,8)	52/65 (80)	27/65 (41)
No	15 (18,8)	4/15 (26,7)	5/15 (33,3)	1/15 (6,7)	11/15 (73,3)	6/15 (40)
<b>Sistema de alto flujo</b>						
Sí	8 (10)	6/8 (75)	6/7 (85,7)	2/8 (25)	8/8 (100)	4/8 (50)
No	72 (90)	25/72 (34,7)	26/73 (35,6)	6/72 (8,3)	55/72 (76,4)	29/72 (40,3)
<b>Ingreso en UCIP</b>						
Sí	7 (8,8)	6/7 (85,7)	6/8 (75)	2/7 (28,6)	7/7 (100)	4/7 (57,1)
No	73 (92,2)	25/73 (34,2)	26/72 (36,1)	6/73 (8,2)	56/73 (76,7)	29/37 (39,7)
<b>Ventilación mecánica</b>						
Sí	3 (3,8)	3/3 (100)	3/3 (100)	0/3 (0)	3/3 (100)	2/3 (66,7)
No	77 (96)	28/77 (36,4)	29/77 (37,7)	8/77 (10,4)	60/77 (77,9)	31/77 (40,3)

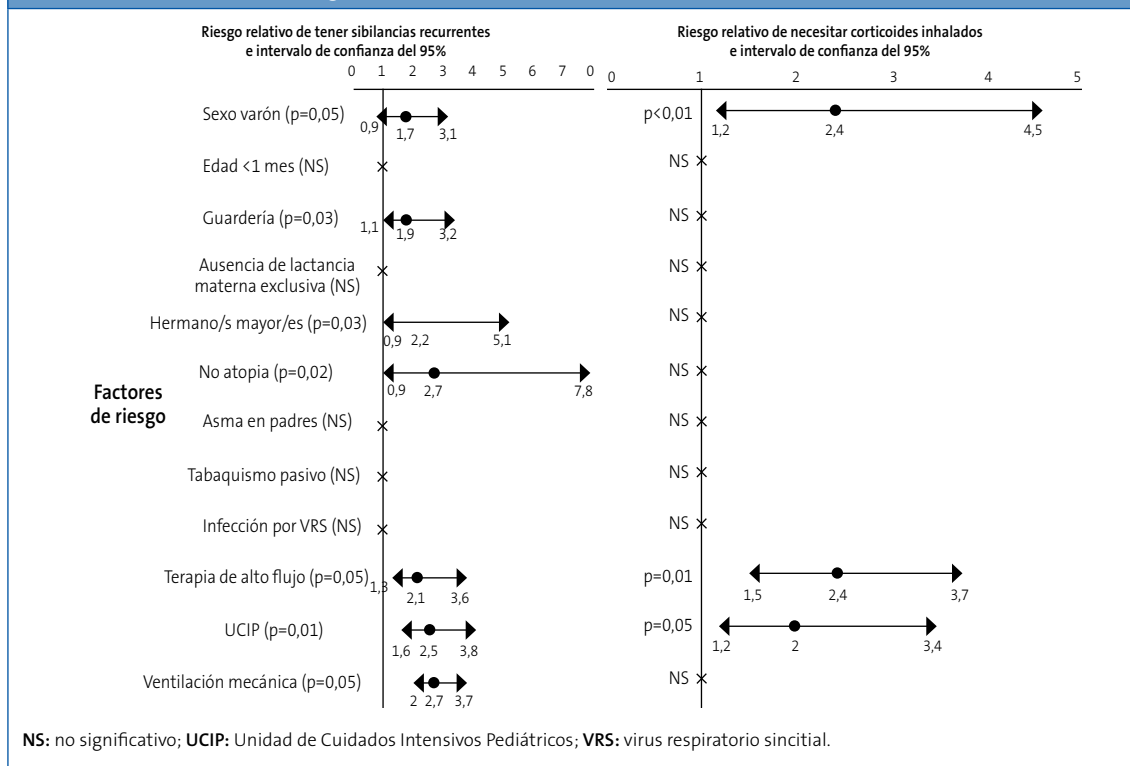
UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; VRS: virus respiratorio sincitial.

Los resultados se muestran como frecuencia absoluta (y el porcentaje de resultados dentro de cada grupo). El análisis estadístico arrojó algunas diferencias, como se describe en el texto.

Se consideraron factores de riesgo todos aquellos previamente reconocidos como tales, añadiendo grados de gravedad (necesidad de oxígeno, terapia de alto flujo, ingreso en la UCIP y ventilación mecánica).

No se incluyeron los pacientes prematuros con menos de 35 semanas de gestación. La asistencia a la guardería y tener hermanos mayores se asociaron de forma independiente con sibilancias

**Figura 1. Riesgo relativo e intervalos de confianza del 95% para sibilancias recurrentes y necesidad de esteroides inhalados de los factores de riesgo**



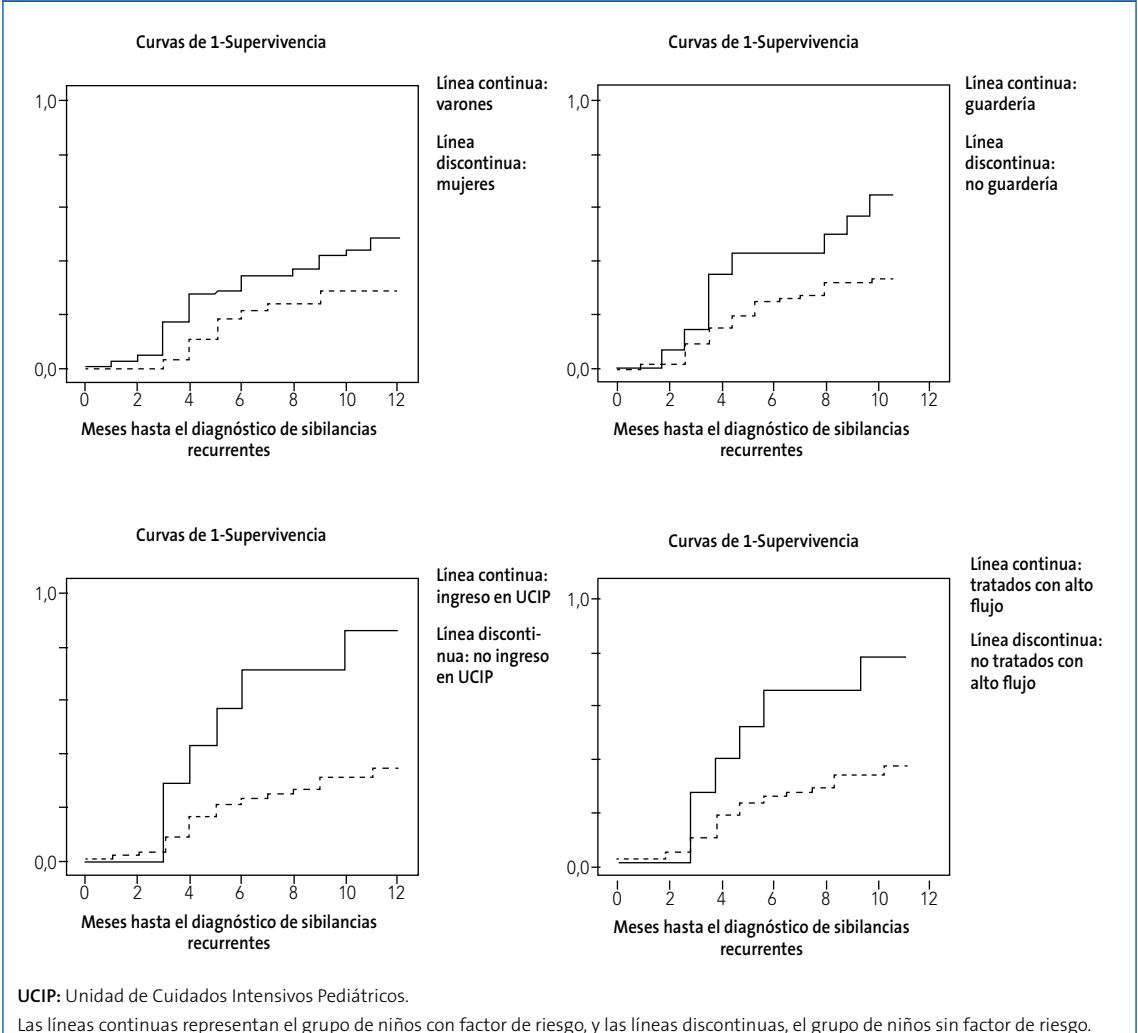
recurrentes en el análisis multivariante. El primero también se asoció con más visitas a Urgencias. Como se ha descrito previamente, acudir a la guardería fue también un factor de riesgo significativo para las sibilancias recurrentes, y tener hermanos mayores estuvo al límite de la significación. Estos dos factores están estrechamente relacionados con un aumento de la transmisión de infecciones virales. Se sabe que las infecciones por VRS o rinovirus disparan nuevos episodios de sibilancias en pacientes susceptibles. Varios estudios han demostrado que las sibilancias por el VRS y el rinovirus en la primera infancia (0-3 años) son importantes predictores del desarrollo posterior de asma (6-13 años)<sup>7</sup>.

De acuerdo con varios datos observacionales que indican que el sexo masculino es un factor de riesgo para las sibilancias recurrentes, ser varón se asoció con la necesidad de esteroides inhalados en el análisis univariante (RR: 2,4; IC 95%: 1,2 a 4,5;

p<0,01), presentando también un valor p y un RR cercanos a la significación para el diagnóstico de sibilancias recurrentes (RR: 1,7; IC 95%: 0,9 a 3,1). Algunos estudios han sugerido que el asma puede ser una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X<sup>8</sup>. Los varones desarrollarían la enfermedad, mientras que las mujeres podrían desarrollar una forma más leve debido a la inactivación del cromosoma X. Otros estudios han sugerido una influencia hormonodependiente<sup>9</sup>. No tenemos una explicación más detallada para esta preferencia.

Se demostró que los elementos de gravedad (la necesidad de terapia respiratoria avanzada o con ingreso en UCIP) son factores de riesgo tanto para las sibilancias recurrentes como para la terapia con esteroides inhalados. Este es un resultado intuitivo y biológicamente plausible. Cuanto más grave es el daño en un momento de en el que el pulmón está en desarrollo, más graves parecen ser las secuelas. La gravedad (descrita solo como “hospitalización”

**Figura 2.** Gráficas de las funciones de supervivencia (Kaplan-Meier) de las sibilancias recurrentes



se ha mencionado en otros lugares, pero en las revisiones sistemáticas<sup>1</sup> no se especifica “ventilación mecánica”, “terapia de alto flujo” o “ingreso en la UCIP” como factores de riesgo, por lo que consideramos estos hallazgos como una novedad. Estos elementos de gravedad no pudieron ser analizados en el análisis multivariante, porque el número de pacientes con enfermedad crítica fue limitado. Los resultados de las variables “sibilancias recurrentes” y “necesidad de esteroides inhalados” en principio debían ser coherentes, porque un paciente menor de 18 meses con tres o más episodios de sibilancias probablemente debería recibir esteroi-

des inhalados. Esta coherencia se encontró en algunos de los factores de riesgo (sexo masculino, gravedad de la BA).

El asma y la atopía en los padres no parecen ser factores de riesgo para este grupo de edad, lo que difiere de los resultados publicados en niños de hasta tres años que más tarde desarrollaron asma. Esta diferencia puede estar relacionada con un menor grado de sensibilización a aeroalérgenos en niños muy pequeños. No se pudieron estudiar otras variables relacionadas con las alergias (eosinofilia, *prick* test positivo, IgE elevada, rinitis alérgica), pero estos resultados concuerdan con la tesis

de Duff de que la mayoría de los bebés y niños pequeños que presentan sibilancias con episodios catarrales son no atópicos<sup>10</sup>.

En nuestro medio, los niños con BA por VRS y BA por otros virus no VRS no tuvieron evoluciones diferentes. Otros estudios con muestras más grandes han publicado un mayor porcentaje de ingresos en la UCIP en los pacientes infectados por VRS<sup>2</sup>. Los pacientes con factores de riesgo para BA por VRS grave (prematuridad, enfermedad cardíaca congénita) fueron excluidos de nuestro estudio, lo que podría explicar esta inconsistencia.

Es interesante observar que la exposición a tabaquismo no se asoció con sibilancias. Cabe destacar la alta proporción de padres fumadores en este estudio. Esto podría implicar un sesgo de selección.

Este estudio tiene varias limitaciones. La población del estudio es relativamente pequeña. La evidencia obtenida de un estudio observacional sin aleatorización es limitada. El seguimiento clínico puede no haber sido completamente uniforme. No se llevó a cabo por los investigadores, sino por varios médicos diferentes que pueden tener diferentes criterios de diagnóstico y tratamiento. No podemos asegurar con certeza que todos los episodios de sibilancias hayan sido registrados. Las visitas a Urgencias pueden depender de varios factores distintos de la gravedad.

Las fortalezas de este estudio son una población bien definida, pocas pérdidas, un seguimiento completo, un análisis profundo y la coherencia entre varias variables de largo plazo.

## Conclusiones

- La asistencia a la guardería y tener hermanos mayores se asociaron de forma independiente a las sibilancias recurrentes.
- Se sugiere que la enfermedad crítica es un factor de riesgo notable para las sibilancias recurrentes un año después de la BA.
- Los pediatras debemos estar al tanto del mayor riesgo de sibilancias recurrentes en niños con este perfil, para anticiparnos a las potenciales complicaciones.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## ABREVIATURAS

**BA:** bronquiolitis aguda • **BE:** broncoespasmo • **HUIS:** Hospital Universitario Infanta Sofía • **HULP:** Hospital Universitario La Paz • **IC 95%:** intervalo de confianza del 95% • **OR:** *odds ratio* • **RR:** riesgo relativo • **UCIP:** Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos • **VRS:** virus respiratorio sincitial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. González de Dios J. Conferencia de Consenso en bronquiolitis aguda. *Epidemiología. Revisión de la evidencia científica. An Pediatr (Barc).* 2010;72(3): 222-40.
2. García CG, Bhole R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. A. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics.* 2010;126(6):e1453-60.
3. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter RSV infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1123-9.
4. 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(8):806-12.
5. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1105-10.
6. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2010;126(1):115-28.



7. Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):66-71.
8. Mandhane, PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex differences in factors associated with childhood-and adolescents-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:45-54.
9. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, *et al.* Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):275-83.
10. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, *et al.* Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics.* 1993; 92(4):535-40.



## Severe bronchiolitis in infants under six months is a major risk factor for recurrent wheezing

L. Pérez Cid<sup>a</sup>, B. San José Valiente<sup>b</sup>, V. Quintero Calcaño<sup>c</sup>, G. Díaz López<sup>c</sup>, J. Mesa Guzmán<sup>c</sup>, A. Cañete Díaz<sup>c</sup>, A. Tagarro García<sup>c</sup>

Published in Internet:  
5-september-2013

Lorena Pérez Cid:  
lperez\_ec@yahoo.es

<sup>a</sup>Clinical Research Coordinator. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. Spain • <sup>b</sup>Biostatistics. Biomedical Research. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. Spain • <sup>c</sup>Paediatrics. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. Spain.

### Abstract

**Background:** several individual and epidemiological risk factors have been associated with recurrent wheezing after acute bronchiolitis (AB). Few research studies focus on very young infants under six months old.

**Objectives:** to find what risk factors are associated with recurrent wheezing in young infants (<6 month-old) hospitalized with moderate to severe acute bronchiolitis (AB) at our setting.

**Material and methods:** a prospective-retrospective, observational study was designed and carried out from January 2009 to December 2011 in a secondary care hospital. Eighty previously healthy patients aged 7-180 days, hospitalized with a first episode of acute moderate AB, were studied.

**Results:** the mean age of infants was 69±42 (range 7-180) days. Crude analysis of relative risk (RR) for recurrent wheezing showed an increased RR in males ( $p=0.05$ , RR=1.7 CI 95%: 0.9-3.1), patients in daycare ( $p=0.03$ , RR=1.9 CI 95%: 1.1-3.3), with elder siblings ( $p=0.03$ , RR=2.2 CI 95%: 0.9-5.1), high-flow therapy ( $p=0.05$ , RR=2.1 CI 95%: 1.3-3.6), critical care ( $p=0.01$ , RR=2.5 CI 95%: 1.6-3.8), and mechanical ventilation ( $p=0.05$ , RR=2.7 CI 95%: 2.0-3.7). After multivariate analysis, daycare attention (OR: 6.06, CI 95%: 1.4-25;  $p=0.013$ ) and having elder siblings (OR: 4.1, CI 95% 1.1-14.5,  $p=0.029$ ) were found to be independent risk factors for recurrent wheezing.

**Conclusions:** daycare attendance and having elder siblings were independently associated with recurrent wheezing. We suggest that severity of bronchiolitis (needing PICU, high flow therapy and mechanical ventilation) is a remarkable risk factor for recurrent wheezing one year after AB.

### Key words:

- Recurrent wheezing
  - Bronchiolitis
- Respiratory syncytial virus
  - Asthma
  - Atopy

## La bronquiolitis grave en lactantes menores de seis meses es un factor de riesgo para las sibilancias recurrentes

### Resumen

**Introducción y objetivos:** diversos factores de riesgo se han asociado con las sibilancias recurrentes después de la bronquiolitis aguda (BA).

El objetivo es conocer los factores de riesgo asociados con las sibilancias recurrentes en lactantes (menores de seis meses) previamente sanos hospitalizados con BA en nuestro medio.

**Material y métodos:** estudio observacional, retrospectivo desde enero de 2009 hasta diciembre 2010. Se incluyeron 80 pacientes.

**Resultados:** la media de edad de los niños fue de 69±42 (rango 7-180) días. En el análisis crudo de riesgo relativo (RR) se obtuvo un aumento del RR de sibilancias recurrentes en los pacientes que acudían a guardería ( $p=0,03$ ; RR: 1,9; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,1 a 3,3), aquellos con hermanos mayores ( $p=0,03$ ; RR: 2,2; IC 95%: 0,9 a 5,1), pacientes con necesidad de sistemas de alto flujo humidificado y calentado ( $p=0,05$ ; RR: 2,1; IC 95%: 1,3 a 3,6), ingresados en Cuidados Intensivos ( $p=0,01$ ; RR: 2,5; IC 95%: 1,06 a 3,08), y con ventilación mecánica ( $p=0,05$ ; RR: 2,7; IC 95%: 2,0 a 3,7). Tras el análisis multivariante, la asistencia a guardería (*odds ratio* [OR]: 6,06; IC 95%: 1,4 a 25;  $p=0,013$ ) y tener hermanos mayores (OR: 4,1; IC 95%: 1,1 a 14,5;  $p=0,029$ ) resultaron ser factores de riesgo independientes para las sibilancias recurrentes.

**Conclusiones:** la asistencia a la guardería y tener hermanos mayores se asociaron de forma independiente con el diagnóstico de sibilancias recurrentes. Se sugiere que la gravedad de la bronquiolitis es un factor de riesgo notable para desarrollar sibilancias recurrentes un año después de la BA.

### Palabras clave:

- Sibilancias recurrentes
  - Bronquiolitis
- Virus respiratorio sincitial
  - Asma
  - Atopia

**How to quote this article:** Pérez Cid L, San José Valiente B, Quintero Calcaño V, Díaz López G, Mesa Guzmán J, Cañete Díaz A, Tagarro García A. Severe bronchiolitis in infants under six months is a major risk factor for recurrent wheezing. Rev Pediatr Aten Primaria. 2013; 15:229-37.

## INTRODUCTION

Acute bronchiolitis (AB) is the acute infection of the lower respiratory tract, most commonly found in infants. It is defined in broad terms as a lower tract viral infection in children younger than two years. It has an annual incidence of 10-13% in infants and a hospital admissions rate of 2-5%, which has increased significantly in recent years<sup>1,2</sup>. AB is often more severe and has differential features in the youngest children, compared to older children 12 or 18 months of age. However, clinical research has rarely focused on the first episode of AB in very young infants below six months of age<sup>3</sup>.

The individual risk factors for severe AB are low birth weight, pre-term birth, and pre-existing chronic diseases (immunodeficiency, and lung, heart, or neurological diseases). The epidemiological and environmental risk factors known for AB are having older siblings, being a twin, passive smoking, being of Native American descent, overcrowding, nursery attendance, and high altitudes<sup>4,5</sup>.

Children who have had an early episode of AB are at greater risk for having recurrent wheezing episodes. Certain individual genetic, heart, lung, or immunological characteristics may increase the probability of recurrent wheezing associated to viral infections. Children born four months before the winter incidence peak are at greater risk of developing asthma compared to children born 12 months before the peak<sup>3</sup>. Some epidemiological studies have researched the risk factors for recurrent wheezing or asthma in children zero to three years of age. Pre-term birth, male sex, reduced lung function, exposure to cigarette smoke, respiratory syncytial virus (RSV) and rhinovirus infections, hospitalisation, a family history of asthma, nursery attendance, having older siblings, being fed with formula, and allergy-related factors are some of the identified determinants<sup>4-6</sup>.

The purpose of the study is to know which risk factors are associated to recurrent wheezing a year following the discharge of infants younger than

six months who were previously healthy and were admitted to the hospital for moderate-to-severe AB in our geographical area.

## MATERIALS AND METHODS

### Population

Retrospective observational study done at Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS). We followed up for a year a cohort of infants admitted to the hospital with their first episode of AB. The recruitment period went from January 2009 to December 2010 (two years). Eligible participants were previously healthy children zero to six months of age, admitted to and discharged from the hospital with a code for AB (491.22) in the International Classification of Disease (9<sup>th</sup> revision). Every patient participated after we obtained the corresponding informed consent. The AB diagnosis was done on the basis of clinical criteria by hospital paediatricians with over five years of experience. The need to hospitalise the patient was determined by one or more of the following factors: oxygen saturation <94%, difficulty breathing, refusing food, apnoea, septic appearance, or alterations in consciousness. Age alone was not a criterion for admission to the hospital. Initially, all patients that met the inclusion criteria were included in the study. The exclusion criteria were pre-term birth before 35 weeks of gestation, congenital heart disease, chronic lung disease or neuromuscular disease that could affect lung function, immunodeficiency, and a previous history of wheezing or AB.

### Geographical location

The centre where the study was carried out was the HUIS, a secondary care hospital in San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain. The estimated population served by the hospital is 330,000 people, 15% of which are children. Critical patients are transferred to a tertiary care hospital 20 km away (Hospital Universitario La Paz [HULP]).

## Risk factors

Based on the literature, the risk factors we evaluated were sex, age, lack of exclusive breastfeeding, nursery attendance, having one or more older siblings, atopy, eosinophilia with counts higher than  $400/\text{mm}^3$ , asthma in one or both parents, exposure to cigarette smoke (parental smoking), RSV infection, and severity of the episode. We studied the item “requiring oxygen therapy during hospital stay”, but also evaluated severity levels that have not been described before as risk factors, such as needing high flow oxygen therapy, admission to the Paediatric Intensive Care Unit (PICU), and requiring mechanical ventilation.

## Variables

The long-term primary variable was a “recurrent wheezing” diagnosis (yes/no), defined as three or more wheezing episodes in the year following discharge.

The long-term secondary variables were:

- “Emergency room visits” (yes/no): new visits to the emergency room (at the HUIS or the HULP), with a recorded diagnosis of AB, wheezing, or bronchospasm (BS) in the 12 months following discharge.
- “Wheezing episodes” (yes/no): wheezing episodes defined as a medical diagnosis of AB, BS, or medical prescription of bronchodilators in the year following discharge.
- “Inhaled corticosteroids” (yes/no): requiring treatment with inhaled corticosteroids prescribed by a physician in the year following discharge.
- “Readmission” (yes/no): readmissions due to AB/wheezing/BS.

## Data collection

Twelve months after discharge, an independent researcher (LP) accessed the electronic clinical histories, which could be done in three ways: a) electronic clinical history records using the Selene<sup>®</sup> software (Siemens SA, Spain); b) the clinical his-

tory restricted access network of the tertiary referral hospital (HULP), and c) Horus<sup>®</sup> (Horus Group Inc, France), a restricted-access application that gives access to the records of primary care paediatricians. Patients whose histories had no notes, not even for immunisation visits, were considered “lost during the follow-up period”. The data were confirmed and completed by means of a telephone survey carried out by two separate researchers (GD and JM). They were entered in a confidential database. This database was analysed by an expert in biostatistics (BS) who used the statistical package SPSS 19 (IBM<sup>®</sup> Inc, U.S.A.). This study was approved by an institutional committee of the hospital.

## Statistical analysis

We have described qualitative data as absolute frequencies and percentages, and quantitative data as mean  $\pm$  standard deviation, minimum, and maximum. We used the chi-squared test or Fisher’s exact test to compare qualitative data. The comparison of quantitative data between two groups was done by means of the Mann-Whitney U test. The association of risk factors with variables is shown as relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI 95%). We performed a multivariate logistic regression analysis to study the relationship between the risk factors and the diagnosis of recurrent wheezing. The variables included in the models were those that came close to statistical significance ( $p < 0.200$ ). We used the log-rank test to compare quantitative data. All the statistical tests were considered essentially bilateral, and the significant  $p$  values  $< 0.05$ .

## RESULTS

### Descriptive data

#### a) Recruitment

All children younger than six months with an AB diagnosis were considered for recruitment. Up to 102 infants were considered initially. Twenty-two were eventually excluded. One patient was exclud-

ed after developing a sequela following mechanical ventilation (glottic stenosis) that led to several readmissions, another for having congenital Marfan syndrome, and another one for having significant interventricular communication. Two others were excluded due to confusing data, and 17 dropped out during the follow-up period. In the end, we analysed the data for 80 previously healthy patients.

### **b) Baseline characteristics**

Patient ages ranged from 7 days at the day of admission to 18 months at the end of follow-up. The average age of the whole cohort at the time of admission was  $69 \pm 42$  (range: 7-180) days. There were the following associated diagnoses: eight cases of atelectasis (10%), five of pneumonia (6.3%), four of otitis media (5%), one of gastroenteritis (1.3%) and one of influenza (1.3%). Antibiotics were given to 18 (22%) children.

A year later, 31 children (38.8%) had been diagnosed with recurrent wheezing. The average time elapsed between discharge and the diagnosis was 9.4 months.

### **c) Risk factors**

The frequencies of the risk factors in the entire cohort and of the long-term variables are shown in **Table 1**. We did not do a statistical analysis for eosinophilia, as only 36 patients had blood tests done. The number of new emergency room visits and the number of readmissions were too low to be analysed, so we only show them as dichotomous variables (yes/no).

## **Analysis**

### **a) Risk factors**

**Figure 1** shows the RR for recurrent wheezing and the use of inhaled corticosteroids. We found that nursery attendance was a significant risk factor for emergency room visits ( $p=0.01$ ; RR: 1.2; CI 95%: 1.02 to 3.02). The lack of exclusive breastfeeding was a risk factor that nearly reached statistical sig-

nificance ( $p=0.04$ ; RR: 1.2; CI 95%: 0.98 to 1.6) for wheezing episodes. **Figure 2** shows the survival function of recurrent wheezing in relation to the significant risk factors. The multivariate analysis revealed that the following variables were independently associated to the following risk factors:

- “Emergency room visits” variable: nursery attendance (odds ratio [OR]: 4.6; CI 95%: 1.3 to 16.5;  $p=0.017$ ).
- “Recurrent wheezing” variable: nursery attendance (OR: 6.06; CI 95%: 1.4 to 25;  $p=0.013$ ) and having one or more older siblings (OR: 4.1; CI 95%: 1.1 to 14.5;  $p=0.029$ ).

## **DISCUSSION**

This paper presents a retrospective observational study with a cohort of children previously healthy admitted to the hospital with their first case of AB. We limited recruitment to children younger than six months because we believe that early AB has characteristics of its own compared to AB in older children. The risk for recurrent wheezing following an AB episode is inversely proportional to the age at the first AB episode, and it is higher in children younger than four months<sup>3</sup>. In spite of this, few studies have focused on AB in children younger than six months.

The primary variable in this study was “recurrent wheezing”. We included secondary variables to increase internal consistency, assuming that children with recurrent wheezing usually require treatment with inhaled steroids and that they present with more episodes that require bronchodilators or emergency room visits.

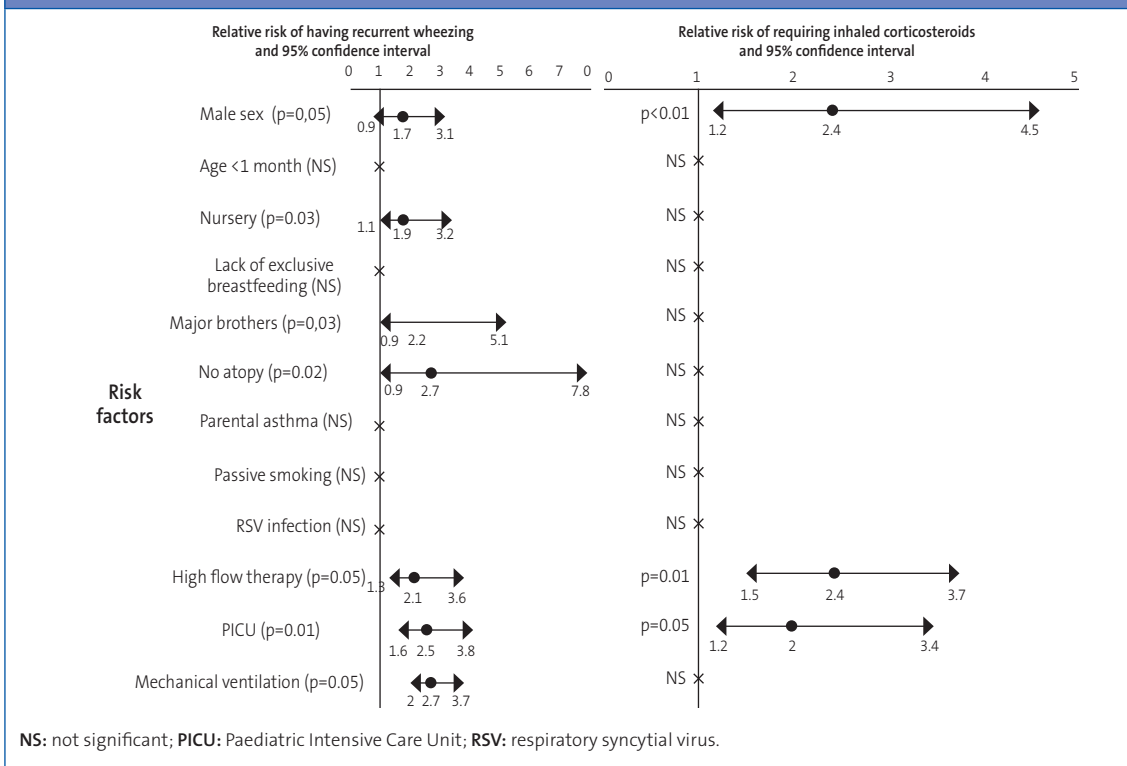
We considered as risk factors all of those previously identified as such, and added to them severity levels (requiring oxygen therapy, high-flow oxygen therapy, admission to the PICU, and mechanical ventilation). We excluded patients who had been born pre-term before 35 weeks of gestation. Nursery attendance and having older siblings were independently associated to recurrent wheezing in the multivariate analysis. The former also was as-

Table 1. Prevalence of the variables for each of the risk factors						
Risk factors	Entire cohort	Recurrent wheezing	Inhaled corticosteroids	Readmissions	Bronchospasm	Emergency room visits
<b>Sex</b>						
Male	41 (51.3)	20/41 (48.8)	23/41 (56.1)	6/41 (14.6)	35/41 (85.4)	19/41 (46.3)
Female	39 (48.8)	11/39 (28.2)	9/39 (23.1)	2/39 (5.1)	28/39 (71.8)	14/39 (35.9)
<b>Age</b>						
<1 month	17 (21.3)	5/17 (29.4)	4/17 (23.5)	0/17 (0)	12/17 (70.6)	5/17 (29.4)
>1 month	63 (78.8)	26/63 (41.3)	28/63 (44.4)	8/63 (12.7)	51/63 (81.0)	28/63 (44.4)
<b>Exclusive breastfeeding</b>						
Yes	34 (42.5)	12/34 (35.3)	10/34 (29.4)	2/34 (5.9)	23/34 (67.6)	14/34 (41.2)
No	44 (55)	19/44 (43.2)	31/44 (47.7)	6/44 (13.6)	38/44 (86.4)	19/44 (43.2)
<b>Nursery</b>						
Yes	14 (17.5)	9/14 (64.3)	8/14 (57.1)	2/14 (14.3)	12/14 (85.7)	10/14 (71.4)
No	66 (82.5)	22/66 (33.3)	24/66 (37.4)	6/66 (9.1)	51/66 (77.3)	23/66 (34.8)
<b>Older siblings</b>						
Yes	56 (70)	26/56 (45.1)	26/56 (46.4)	8/56 (14.3)	45/56 (80.4)	24/56 (42.9)
No	24 (30)	4/24 (20.8)	6/24 (25)	0/24 (0)	18/24 (75)	9/24 (37.5)
<b>Atopy</b>						
Yes	18 (22.5)	3/18 (16.7)	5/18 (27.8)	0/18 (0)	14/18 (77.8)	6/18 (33.3)
No	62 (77.5)	28/62 (45.2)	27/62 (43.5)	8/62 (12.9)	49/62 (79)	27/62 (43.5)
<b>Parental asthma</b>						
Yes	17 (21.3)	7/17 (41.2)	7/17 (41.2)	3/17 (17.6)	15/17 (88.2)	9/17 (52.9)
No	63 (78.8)	24/63 (38.1)	25/63 (39.7)	5/63 (7.9)	48/63 (76.2)	24/63 (38.1)
<b>Parental smoking</b>						
Yes	51 (63.8)	13/29 (44.8)	11/29 (37.9)	2/29 (6.9)	22/29 (75.9)	13/29 (44.8)
No	29 (36.3)	18/51 (35.3)	21/51 (41.2)	6/51 (11.8)	41/51 (80.4)	20/51 (39.2)
<b>RSV infection</b>						
Yes	67 (83)	25/67 (37.3)	26/67 (40.3)	8/67 (11.9)	54/67 (80.6)	28/67 (41.8)
No	13 (16)	6/13 (46.2)	5/13 (38.5)	0/13 (0)	9/13 (69.2)	5/13 (38.5)
<b>Requiring oxygen therapy</b>						
Yes	65 (81.3)	27/65 (41.5)	27/65 (41.5)	7/65 (10.8)	52/65 (80)	27/65 (41)
No	15 (18.8)	4/15 (26.7)	5/15 (33.3)	1/15 (6.7)	11/15 (73.3)	6/15 (40)
<b>High flow system</b>						
Yes	8 (10)	6/8 (75)	6/7 (85.7)	2/8 (25)	8/8 (100)	4/8 (50)
No	72 (90)	25/72 (34.7)	26/73 (35.6)	6/72 (8.3)	55/72 (76.4)	29/72 (40.3)
<b>Admission to PICU</b>						
Yes	7 (8.8)	6/7 (85.7)	6/8 (75)	2/7 (28.6)	7/7 (100)	4/7 (57.1)
No	73 (92.2)	25/73 (34.2)	26/72 (36.1)	6/73 (8.2)	56/73 (76.7)	29/37 (39.7)
<b>Mechanical ventilation</b>						
Yes	3 (3.8)	3/3 (100)	3/3 (100)	0/3 (0)	3/3 (100)	2/3 (66.7)
No	77 (96)	28/77 (36.4)	29/77 (37.7)	8/77 (10.4)	60/77 (77.9)	31/77 (40.3)

PICU: Paediatric Intensive Care Unit; RSV: respiratory syncytial virus.

Results are shown as absolute frequencies (and percentages within each group). The statistical analysis showed some differences, as specified in the text.

**Figure 1. Relative risk and 95% confidence intervals for the risk factors for recurring wheezing and requiring inhaled corticosteroids**



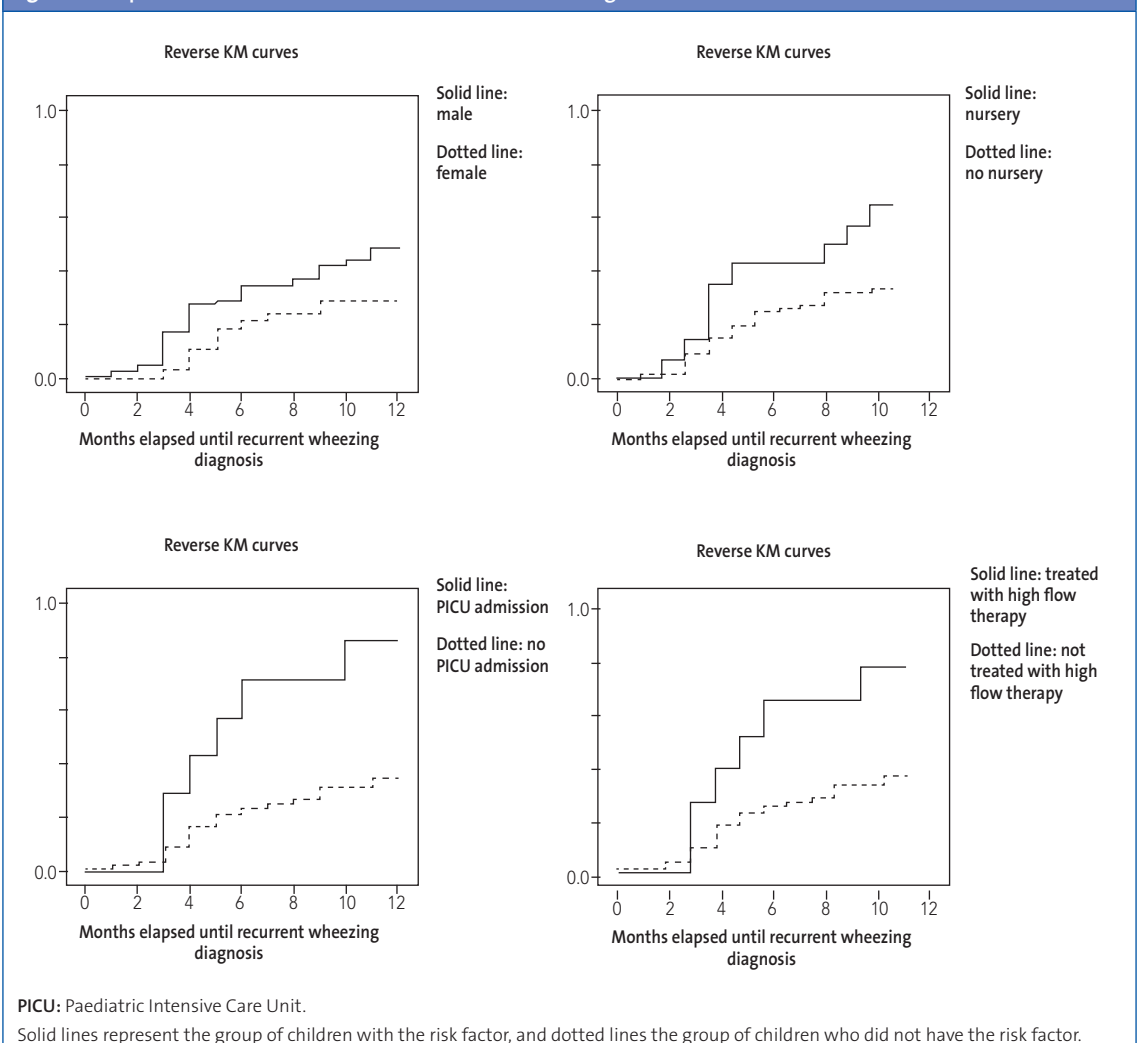
sociated with a higher number of emergency room visits. As we stated above, attending nursery was also a significant risk factor for recurrent wheezing, and having one or more older siblings nearly reached statistical significance. These two factors are strongly associated with higher rates of viral infection transmission. We know that infection with RSV or rhinovirus may trigger new episodes of wheezing in susceptible patients. Several studies have proven that wheezing caused by RSV and by rhinovirus in early childhood (0-3 years of age) are important predictors for the subsequent development of asthma (6-13 years)<sup>7</sup>.

Consistent with various observational data that suggest that male sex is a risk factor for recurrent wheezing, being male was associated with requiring inhaled corticosteroids in the univariate analysis (RR: 2.4; CI 95%: 1.2 to 4.5; p<0.01), and its association to being diagnosed with recurrent wheezing also had a nearly statistically significant

p-value and RR (RR: 1.7; CI 95%: 0.9 to 3.1). Some studies have suggested that asthma may be an X-linked recessive disorder<sup>8</sup>. Males would develop the disease, while females might develop a milder form of it due to the inactivation of the X chromosome. Other studies have suggested a hormone-related influence<sup>9</sup>. We do not have a more detailed explanation for this tendency.

The study showed that the severity factors (the need for advanced respiratory care or admission to the PICU) were risk factors both for recurrent wheezing and for inhaled corticosteroid therapy. This result is both intuitive and makes sense from a biological standpoint. The greater the damage to the lung while it is still developing, the more severe the sequelae seem to be. Severity (described simply as “admission to the hospital”) has been mentioned in other works, but systematic reviews<sup>1</sup> do not specify “mechanical ventilation”, “high-flow oxygen therapy” or “admission to the ICU” as risk

**Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for recurrent wheezing**



factors, so we considered these findings a new discovery. These severity factors could not be subjected to multivariate analysis because the number of critically ill patients was small.

The results of the variables “recurrent wheezing” and “requiring inhaled corticosteroids” ought to be coherent, as a patient younger than 18 months with three or more wheezing episodes should probably be treated with inhaled corticosteroids. This coherence held for some of the risk factors (male sex, severe AB).

Parental smoking and a history of asthma in one or both parents did not appear to be risk factors for

this age group, which differs from results published for children up to three years of age who developed asthma later on. This difference may be due to a lower degree of sensitisation to airborne allergens in very young children. We could not study other variables associated to allergies (eosinophilia, positive skin prick testing, elevated IgE, allergic rhinitis), but these results are consistent with Duff’s thesis that wheezing in most infants and young children who present with concurrent catarrhal episodes is non-atopic<sup>10</sup>.

In our geographical area, children with AB caused by RSV and AB caused by other viruses did not have



different outcomes. Other studies with larger samples have published a greater number of admissions to the PICU in patients with an RSV infection<sup>2</sup>. Patients with high-risk factors for severe RSV-induced AB (pre-term birth, congenital heart disease) were excluded from our study, which could account for this inconsistency.

It is interesting that passive smoking was not associated to wheezing. We ought to note that there was a high proportion of parents who smoked in this study. This means that a selection bias may have occurred.

There are several limitations to this study. The population of the study is relatively small. The evidence obtained from a non-randomised observational study has limitations. Clinical interventions may not have been absolutely uniform. They were not performed by the researchers, but by various physicians who may have followed different diagnostic and treatment criteria. We cannot state with certainty that all wheezing episodes were actually recorded. Emergency room visits may have been due to various factors other than the severity of the condition.

The strengths of this study are that the population is well defined, there was a low attrition rate, the follow-up was complete, the analysis thorough,

and the coherence between various long-term variables.

## Conclusions

- Nursery attendance and having older siblings were associated independently to recurrent wheezing.
- The results suggest that acute illness is a considerable risk factor for recurrent wheezing a year after AB.
- As paediatricians, we must be aware of the higher risk for recurrent wheezing in children with this profile in order to foresee potential complications.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare having no conflict of interests in relation to the preparation and publication of this paper.

## ACRONYMS

**AB:** acute bronchiolitis • **BS:** bronchospasm • **HUIS:** Hospital Universitario Infanta Sofia • **HULP:** Hospital Universitario La Paz • **CI 95%:** 95% confidence interval • **OR:** odds ratio • **RR:** relative risk • **PICU:** Paediatric Intensive Care Unit • **RSV:** respiratory syncytial virus.

## BIBLIOGRAPHY

1. González de Dios J. Conferencia de Consenso en bronquiolitis aguda. *Epidemiología. Revisión de la evidencia científica. An Pediatr (Barc).* 2010;72(3): 222-40.
2. García CG, Bhoire R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. A. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics.* 2010;126(6):e1453-60.
3. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter RSV infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1123-9.
4. 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(8):806-12.
5. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1105-10.
6. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2010;126(1):115-28.
7. Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced

- wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):66-71.
8. Mandhane, PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex differences in factors associated with childhood-and adolescents-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:45-54.
  9. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, *et al.* Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):275-83.
  10. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, *et al.* Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics.* 1993; 92(4):535-40.

