

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El uso de antibióticos durante la gestación podría aumentar el riesgo de padecer asma infantil

Rivas Juesas C¹, García Vera C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia (España)

²CS Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza (España).

Correspondencia: Cristina Rivas Juesas, crisrjue@hotmail.com

Palabras clave en inglés: child; pregnancy; adverse effects; eczema; asthma; antibiotics; infant.

Palabras clave en español: preescolares; embarazo; efectos adversos; eccema; asma; antibióticos; lactante.

Fecha de recepción: 3 de agosto de 2013 • **Fecha de aceptación:** 5 de agosto de 2013

Fecha de publicación del artículo: 4 de septiembre de 2013

Evid Pediatr. 2013;9:51.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Juesas C, García Vera C. El uso de antibióticos durante la gestación podría aumentar el riesgo de padecer asma infantil. Evid Pediatr. 2013;9:51.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9;51>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

El uso de antibióticos durante la gestación podría aumentar el riesgo de padecer asma infantil

Rivas Jueas C¹, García Vera C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia (España)

²CS Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza. (España).

Correspondencia: Cristina Rivas Jueas, crisrijue@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bønnelykke K, Bisgaard H. Use of Antibiotics during Pregnancy Increases the Risk of Asthma in Early Childhood. *J Pediatr.* 2013;162:832-8.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en niños con elevado riesgo de padecer asma, el uso de antibióticos en el tercer trimestre de gestación aumenta el riesgo de sufrir asma en los cinco primeros años de vida. Los datos son también corroborados por los obtenidos a partir de otro estudio nacional no selectivo de cohortes.

Comentarios de los revisores: el empleo juicioso de los antibióticos durante el embarazo en las madres con mayor riesgo podría reducir la incidencia de asma en sus hijos. No obstante, se necesitan más estudios para poder afirmar una clara relación causal entre ambos factores y el impacto real de esta medida.

Palabras clave: preescolares; embarazo; efectos adversos; eccema; asma; antibióticos; lactante.

The use of antibiotics during pregnancy may increase the risk of childhood asthma

Abstract

Authors' conclusions: there's an increased risk of asthma within the first five years of life in high risk children whose mothers received antibiotics in the third trimester of gestation. These findings are supported by a national cohort with unselected children.

Reviewers' commentary: the rational use of antibiotics during pregnancy in mothers with history of asthma could decrease the incidence of asthma in their children. Nevertheless, more studies are needed to confirm this association and the real impact in child's health.

Keywords: child; pregnancy; adverse effects; eczema; asthma; antibiotics; infant.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: investigar si la utilización de antibióticos por la madre durante el embarazo tiene relación con la presencia de asma y eczema en la primera infancia.

Diseño: dos estudios de cohortes prospectivos, The Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood (COPSAC, 411 niños nacidos entre 1998 y 2001 de madres con asma) y The Danish National Birth Cohort (DNBC, 92 680 nacidos entre 1997 y 2003).

Emplazamiento: estudio comunitario en Dinamarca (DNBC) y limitado a Copenhague (COPSAC).

Población de estudio: el estudio COPSAC reclutó niños nacidos de madres con asma. Tuvo un 17% de pérdidas en el seguimiento. De la cohorte DNBC fueron incluidos 30 675 de los 92 680 potencialmente elegibles; los criterios de inclusión fueron que hubiera datos procedentes de entrevistas a los 6 y a los 18 meses de edad. Se excluyeron, además, 318 niños incluidos en el estudio COPSAC y 1270 con enfermedades crónicas. Fueron seguidos durante cinco años. Se tomaron los datos de registros completos ya existentes, y no se declararon pérdidas (aunque se excluyen casi 60 000 niños [un 64%], por datos incompletos).

Evaluación del factor de riesgo: el factor de riesgo es el uso de antibiótico. El estudio COPSAC evalúa la

administración de antibioterapia en el último trimestre de embarazo por cualquier motivo (63 madres) o por infección no respiratoria (34 casos). El DNBC estudia la antibioterapia durante todo el embarazo, recogidos estos datos del Registro Nacional de Estadísticas de Productos Sanitarios (el 23,8% de la población estuvo expuesta, un 10,7% por infección no respiratoria).

Medición del resultado: el estudio COPSAC mide el número de crisis graves en los niños (definidas por la necesidad de tratamiento con corticoide oral, altas dosis de corticoide inhalado u hospitalización). El eczema se valora según los criterios clínicos de Hanifin-Rajka. Se realiza un análisis de la supervivencia mediante regresión de Cox. En el DNBC, las variables resultado son hospitalización por asma y medicación antiasmática (al menos una prescripción de corticoide inhalado). Calcula, mediante regresión de Poisson, los riesgos ajustados para un exhaustivo número de posibles factores de confusión. La asociación con eczema se analiza por regresión logística.

Resultados principales: el estudio COPSAC muestra para todos los casos de tratamiento antibiótico en el tercer trimestre de embarazo una *Hazard ratio* (HR) de crisis asmática de 1,98 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,08 a 3,63) y un aumento no significativo de riesgo de hospitalización (HR: 1,93; IC 95%: 0,91 a 4,08). Para los que lo recibieron por infección no respiratoria, ambos estadísticos fueron no significativos. No hubo diferente riesgo de eczema entre los tratados y los no tratados. En la cohorte del DNBC para hijos de madres que recibieron cualquier antibiótico, el riesgo ajustado de hospitalización por asma infantil durante los primeros cinco años no fue diferente, mientras que sí lo fue el de utilizar corticoide inhalado (HR: 1,46; IC 95%: 1,10 a 1,93). Para los expuestos a antibióticos no indicados en infecciones respiratorias los HR ajustados fueron 1,40 (IC 95%: 1,05 a 1,86) y 1,16 (IC 95%: 1,00 a 1,34), respectivamente. Tampoco hubo diferencias para el eczema.

Conclusión: el hallazgo de un aumento de riesgo de asma infantil asociado al uso de antibióticos durante el embarazo reforzaría la teoría de la importancia de la "ecología" bacteriana durante la vida pre- y perinatal en el desarrollo de asma.

Conflicto de intereses: no existe.

Financiación: diferentes entidades públicas y privadas (detalladas en www.copsac.com), que no participaron en ninguna de las fases de elaboración ni publicación de la investigación.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: hay cada vez mayor número de estudios que sugieren que la microbiota presente en las vías respiratorias de los pacientes asmáticos es diferente a la de las personas sanas, contribuyendo a la existencia de la enfermedad¹. La colonización de la vía aérea sucede en etapas tempranas de la vida, encontrándose colonización neonatal por gérmenes específicos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *M. catarrhalis*) asociada al desarrollo posterior de asma². Se ha investigado la posibilidad de que la administración de antibióticos durante la gestación intervenga en la génesis del asma y la dermatitis por alterar la flora vaginal y las vías respiratorias del recién nacido^{3,4}. El estudio trata de arrojar luz sobre la posible relación entre la toma de antibióticos por la madre y el asma y el eczema atópico infantiles.

Validez o rigor científico: se trata de estudios de cohortes bien diseñados, con una población definida y criterios de inclusión claros. En el COPSAC, las madres reclutadas proceden de un ámbito urbano (que aumenta la probabilidad de sufrir asma) y deben hablar danés fluido, por lo que las inmigrantes con dificultades quedan excluidas. El factor de riesgo, el uso de antibióticos, en el caso del COPSAC, se investigó mediante un cuestionario a la madre en la primera visita, hecho que introduce un sesgo de memoria. En el DNBC se basa en el Registro Nacional, que puede no haber clasificado adecuadamente el tratamiento recibido por la madre. No se describe análisis de concordancia entre las personas que recogen la información. No obstante, la magnitud del tamaño muestral hace minimizar el sesgo. La variable resultado se midió de forma objetiva, mediante hospitalizaciones por asma y uso de medicación, pero evalúa solo los casos graves de asma, lo que puede conllevar un sesgo de inclusión. Para el DNBC se utilizaron Registros Nacionales, y en el COPSAC los niños son evaluados en visitas periódicas cada seis meses, donde se someten a un examen clínico, analítico y de función pulmonar⁵. Existe control de los factores de confusión mediante análisis multivariante y la tasa de pérdidas no es crítica (17%).

Importancia clínica: el riesgo de padecer asma en hijos de madres asmáticas disminuiría un 49% (riesgo atribuible [RA]: 0,49, datos del COPSAC) si no tomasen cualquier antibiótico durante el tercer trimestre del embarazo, y en población general gestante si no se tomasen en infecciones no respiratorias disminuiría en 13,7% (RA: 0,137, datos del DNBC)*. La replicación en la población general aporta robustez a lo observado. El

* Datos calculados por los revisores a partir de los resultados del estudio.

riesgo de padecer asma se ve incrementado por la toma de antibiótico materna y es mayor si existe predisposición genética. En esta población, comparable a la de nuestro entorno, la disminución del uso de antibióticos podría reducir la incidencia de asma de una forma significativa. Otros estudios de cohortes han mostrado riesgo elevado de padecer asma asociado a antibioterapia materna (*odds ratio* [OR]: 1,7; IC 95%: 1,1 a 2,6)³. No obstante, el tratamiento con antibióticos a las madres se hace imprescindible en situaciones como la rotura prematura de membranas o las infecciones urinarias para la reducción de eventos tipo prematuridad o sepsis neonatal.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el empleo juicioso de antibióticos durante la gestación en las madres de riesgo asmático podría tener un efecto beneficioso en los niños. Se trata de una medida de prudencia y que podría afectar a un gran número de pacientes. Sería conveniente la elaboración de guías y protocolos de empleo de antibióticos durante el embarazo para minimizar los efectos sobre la salud infantil.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 2010;5(1):e8578.
2. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N Engl J Med. 2007;357:1487-95.
3. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, Kjaer BB, Bisgaard H, Andersen M, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:72-7.
4. Dom S, Droste JH, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, et al. Pre- and postnatal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. Clin Exp Allergy. 2010;40:1378-87.
5. Bisgaard H. The Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood (COPSAC): design, rationale, and baseline data from a longitudinal birth cohort study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93(4):381-9.