

Original

Exposición ambiental a dióxido de nitrógeno y salud respiratoria a los 2 años en la Cohorte INMA-Valencia

Alejandra Gutiérrez Oyarce^a, Amparo Ferrero^{b,c}, Marisa Estarlich^{a,b,c}, Ana Esplugues^{a,b,c}, Carmen Iñiguez^{b,c} y Ferran Ballester^{a,b,c,*}

^a Departament d'Infermeria, Universitat de València, Valencia, España

^b Unidad Mixta de Investigación en Epidemiología y Salud Ambiental, FISABIO-Universitat Jaume I-Universitat de València, Valencia, España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2017

Aceptado el 30 de mayo de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Contaminación atmosférica

Dióxido de nitrógeno

Infecciones respiratorias

Tos

R E S U M E N

Objetivo: Analizar la relación entre la exposición a dióxido de nitrógeno (NO₂) en las etapas prenatal y posnatal y la incidencia de problemas respiratorios en niños/as hasta los 2 años de edad.

Método: La población consistió en 624 niños/as de la cohorte INMA-Valencia. Se estimó la exposición individual al NO₂ en el exterior de la vivienda durante el periodo prenatal y hasta los 2 años de edad, a partir de la combinación de datos empíricos y el desarrollo de métodos geoestadísticos. Se aplicó un cuestionario para obtener la información sobre los síntomas respiratorios a los 2 años. La asociación entre la exposición al NO₂ y los eventos respiratorios se realizó mediante regresión logística multivariante.

Resultados: La incidencia acumulada fue del 16,3% para tos persistente, del 34,9% para episodios de sibilancias y del 27,6% para las infecciones respiratorias de vías bajas. No se encontró asociación entre los síntomas respiratorios y la exposición al NO₂ en el conjunto de los/las niños/as. Sin embargo, sí se encontró una asociación entre la exposición al NO₂ y la tos persistente en el segundo año de vida en los/las niños/as con antecedentes familiares de alergias.

Conclusión: La exposición al NO₂ ambiental contribuiría a la presencia de tos persistente en los/las niños/as con antecedentes familiares de alergias.

© 2017 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Exposure to nitrogen dioxide and respiratory health at 2 years in the INMA-Valencia cohort

A B S T R A C T

Objective: To analyze the association between exposure to nitrogen dioxide (NO₂) during pregnancy and the postnatal period up to the age of 2 years old and the incidence of respiratory problems in children from the INMA-Valencia cohort.

Methods: The study population included 624 children from the INMA-Valencia cohort. Individual exposure to NO₂ was estimated in different environments outside the home during pregnancy and up to the age of 2 using empirical measurement and data from geo-statistical methods. Respiratory symptoms were obtained from a questionnaire applied at the age of two. The association between NO₂ exposure and respiratory symptoms was performed using multivariate logistic regression.

Results: The cumulative incidence was 16.3% for persistent cough, 34.9% for wheezing and 27.6% for lower respiratory tract infections. No association was found between respiratory symptoms and exposure to NO₂ in any of the children. However an association between NO₂ exposure and persistent cough was found at two years of life in the children with a parental history of allergy.

Conclusion: NO₂ exposure would lead to persistent cough in children with a parental history of allergies.

© 2017 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Air pollution

Nitrogen dioxide

Respiratory tract infection

Cough

Introducción

Las enfermedades respiratorias son el principal problema de salud de la población infantil, y según el Informe Anual del Sistema Nacional de Salud del año 2013 la alergia, seguida por el asma, son

las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la población de 0-14 años de edad¹.

Diversos estudios evidencian la existencia de una asociación entre la contaminación atmosférica y el desarrollo y la exacerbación de enfermedades respiratorias en la infancia^{2,3}. MacIntyre et al.⁴ describieron una asociación positiva para la neumonía y en menor grado para la otitis media dentro de los primeros 2 años de vida. Sin embargo, algunos estudios han reportado que la exposición a la contaminación atmosférica mantenida en el tiempo se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ballester_fer@gva.es (F. Ballester).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.05.012>

0213-9111/© 2017 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

asocia al desarrollo de asma y que, además, incrementa el riesgo de padecer enfermedades alérgicas como rinitis y eccema^{5,6}. Por otro lado, algunos síntomas respiratorios, como tos crónica o sibilancias, podrían encontrarse en la población infantil como consecuencia de la contaminación atmosférica^{7,8}. Los/las niños/as son más susceptibles a la contaminación que las personas adultas, ya que sus sistemas respiratorio e inmunitario aún se encuentran en desarrollo y crecimiento. Además, pasan más tiempo fuera de casa y respiran mayor cantidad de aire por kilo de peso, por lo que se encuentran expuestos a dosis más altas de contaminantes³.

El dióxido de nitrógeno (NO₂) es un gas contaminante que se encuentra en el aire ambiental⁹, derivado principalmente del tráfico, y es considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades respiratorias¹⁰. Poynter¹¹ describió que genera daño agudo, inflamación e hiperreactividad bronquial, y un desequilibrio en la respuesta inmunitaria Th1/Th2 con predominio de esta última, característico del asma. Además, la exposición prenatal al NO₂ también se asocia con infecciones respiratorias y desarrollo de asma durante la niñez^{7,11,12}.

Estudios previos del proyecto INMA han observado una relación entre la exposición a la contaminación atmosférica y los síntomas respiratorios hasta el año de edad^{7,12}. El objetivo del presente trabajo es analizar la relación entre la exposición al NO₂ en las etapas prenatal y posnatal y los problemas respiratorios en niños y niñas de la cohorte INMA-Valencia a los 2 años de edad.

Métodos

La población de estudio consistió en niños y niñas de 2 años de edad de la cohorte de Valencia del estudio INMA-Infancia y Medio Ambiente¹³. El proyecto INMA (www.proyectoinma.org) es una red de investigación que incluye diversas zonas geográficas de España, entre ellas un Área de Salud de la provincia de Valencia. El objetivo general del proyecto es estudiar el papel de la exposición a contaminantes ambientales a través del aire, del agua y de la dieta en el desarrollo y la salud infantiles desde la etapa prenatal¹³.

Las madres fueron reclutadas durante el periodo prenatal entre noviembre de 2003 y junio de 2005, en la primera visita médica en el hospital de referencia. Las participantes fueron incluidas una vez que cumplieron todos los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado. Después del nacimiento se presentó y firmó un nuevo consentimiento informado para el seguimiento de la población infantil¹⁴. El protocolo de estudio fue aprobado previamente por el comité de ética del hospital.

La muestra inicial fue de 787 recién nacidos, y tras el primer año fue de 708. A los 2 años de edad, los padres de 682 de esos niños respondieron a la encuesta, pero debido a respuestas incompletas la muestra estuvo constituida finalmente por 624.

Los indicadores de exposición estudiados fueron los niveles de NO₂ estimados para cada casa durante el embarazo (por trimestres y todo el periodo prenatal) y en el periodo de 0 a 2 años (primer año de vida [0-1 años], segundo año de vida [1-2 años] y el acumulado de los primeros 2 años de vida [0-2 años]). Estos indicadores se obtuvieron a partir de las siguientes etapas metodológicas: la medición de los niveles de NO₂ durante el embarazo, el desarrollo de métodos geoestadísticos para la predicción espacial de los niveles y el ajuste temporal a los periodos concretos. Las mediciones de NO₂ se realizaron mediante captadores pasivos colocados en 93 puntos de muestreo distribuidos en el área de estudio en cuatro periodos diferentes (abril, junio y noviembre de 2004, y febrero de 2005) y durante 7 días¹⁵. Los métodos geoestadísticos consistieron en la construcción de un modelo de regresión por usos del suelo (LUR) considerando como variables predictoras provenientes de sistemas de información geográfica: distancia a vías de tráfico, usos del suelo y orografía (bondad del ajuste: R² = 0,73)¹⁶. Posteriormente,

las predicciones en cada domicilio, obtenidas mediante el modelo LUR, fueron ajustadas temporalmente para cada periodo de estudio usando los datos de las estaciones de la Red de Vigilancia y Control de la Contaminación Atmosférica de la Comunidad Valenciana que muestrean en continuo. Iñiguez et al.¹⁶ ya describieron con detalle esta metodología para el periodo del embarazo.

Los eventos respiratorios de interés fueron tos persistente (>3 semanas de duración), sibilancias (silbidos procedentes del pecho) e infecciones respiratorias de vías bajas (diagnóstico médico de bronquiolitis, bronquitis o neumonía). La información se obtuvo mediante cuestionarios facilitados a los padres en dos momentos: 1 año (presencial) y 2 años de edad (telefónico); las respuestas fueron categorizadas como presencia o ausencia de estos eventos (variables dicotómicas). Los cuestionarios fueron adaptados a partir de la encuesta del Estudio Multicéntrico de Cohortes de Asma en Niños (AMICS)¹⁷.

Las covariables consideradas en este estudio fueron todas aquellas que según la literatura científica podrían considerarse de confusión, y se obtuvieron a partir de encuestas realizadas a los padres: país de origen, edad y edad de la madre, nivel educativo y clase social¹⁸. Además, se registró la exposición al humo de tabaco en casa y global durante el embarazo, considerando esta última como exposición en casa, ocio/restauración u otras. Asimismo, se consignó el tabaquismo de los padres, el uso de gas para cocinar, la presencia o no de mascotas, acudir a guardería, historial de alergias de los padres y, finalmente, la zona de residencia (urbana, metropolitana, semiurbana, rural).

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de los niveles de NO₂ y de los síntomas respiratorios, seguido de un análisis bivariado. El análisis de la asociación entre la exposición al NO₂ en los diferentes periodos estudiados y los eventos respiratorios a los 2 años de edad se realizó mediante regresión logística. En primer lugar se realizaron modelos bivariados para determinar qué características de los padres y de estilos de vida se asociaban con los diferentes eventos respiratorios (p < 0,2), y posteriormente fueron introducidas en los modelos. En el análisis múltiple, las covariables se mantuvieron en el modelo final si estaban relacionadas con el resultado (basándose en el test de máxima verosimilitud [LR-test] con un valor de p < 0,10), o si las estimaciones de los efectos de la exposición al NO₂ cambiaron en más de un 10% cuando fueron excluidos del modelo. La asociación se estimó mediante la obtención de *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). La interacción se evaluó para las variables sexo, clase social, tabaquismo de los padres y antecedentes familiares de alergias, y fue considerada significativa en aquellas con p < 0,05, en las que se procedió a realizar un análisis estratificado. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS statistics 19.

Resultados

Las características de la población de estudio pueden verse en la [tabla 1](#). El 51% de la población era de sexo masculino, casi el 90% de las madres habían nacido en España, el 40,5% de ellas tenían 30-34 años de edad, y el 46% vivía en la zona metropolitana.

La incidencia acumulada para la tos persistente a los 1-2 años fue del 16,3%, para episodios de sibilancias fue del 34,9% y para infecciones respiratorias de vías bajas fue del 27,6% ([tabla 2](#)).

Los valores medios de NO₂ en el exterior durante el periodo prenatal fueron de 37,7 µg/m³ (desviación estándar [DE]: 11,6), para el periodo de 0-1 años fueron de 37,01 µg/m³ (DE: 11,91), para el periodo de 1-2 años fueron de 28,7 µg/m³ (DE: 9,4) y para el periodo de 0-2 años fueron de 32,7 µg/m³ (DE: 10,4) ([tabla 3](#)).

El análisis multivariado demostró que, para la tos persistente, las variables asociadas fueron la edad del/de la niño/a, el uso

Tabla 1

Características personales, familiares, vivienda y hábitos de los/las participantes en este estudio (Cohorte INMA-Valencia, 2003-2007)

	Población a estudio	
	n	(%) ^a
Sexo		
Niña	303	(48,6)
Niño	321	(51,4)
Edad niño/a (meses)		
<25	341	(54,6)
25-29	163	(26,1)
30-34	118	(18,9)
≥35	2	(0,3)
País de origen de la madre		
España	557	(89,3)
Otros	67	(10,7)
Edad de la madre (años)		
<25	59	(9,5)
25-29	215	(34,5)
30-34	253	(40,5)
≥35	97	(15,5)
Nivel de educación de la madre		
Primaria/ESO	194	(31,1)
Secundaria	271	(43,4)
Universitario	159	(25,5)
Clase social de la familia		
Clase I+II (más alta)	149	(23,9)
Clase III	172	(27,6)
Clase IV+V (más baja)	303	(48,6)
Exposición a tabaco en casa durante el embarazo		
No	333	(53,4)
Sí	291	(46,6)
Exposición global a tabaco durante el embarazo^b		
Sin exposición	170	(27,2)
1 exposición	239	(38,3)
2 exposiciones	188	(30,1)
3 exposiciones	27	(4,3)
Hábito tabáquico progenitores 1-2 años		
Ninguno	274	(43,9)
Solo uno	226	(36,2)
Ambos	124	(19,9)
Gas para cocinar		
No	277	(44,4)
Sí	347	(55,6)
Mascotas en casa		
No	415	(66,5)
Sí	209	(33,5)
Acude a guardería 1-2 años		
No	154	(24,7)
Sí, medio día	206	(33)
Sí, día completo	264	(42,3)
Antecedentes familiares de alergias		
No	345	(55,3)
Sí	279	(44,7)
Zona de residencia		
Urbana	55	(8,8)
Metropolitana	288	(46,2)
Semiurbana	242	(38,8)
Rural	39	(6,3)

^a Porcentajes sobre la población total (N=624).^b Exposición global durante el embarazo considera casa, ocio/restauración y otras.

de gas para cocinar, acudir a guardería, antecedentes familiares de alergias y la interacción de NO₂ y antecedentes familiares de alergias. Para las sibilancias, las variables asociadas fueron sexo y acudir a la guardería, mientras que las infecciones respiratorias de vías bajas se asociaron solo con sexo, excepto a los 1-2 años, cuando acudir a la guardería fue una variable de confusión.

Tabla 2

Incidencia acumulada de eventos respiratorios a los 0-1 años, 1-2 años y 0-2 años de edad en la población a estudio (Cohorte INMA-Valencia, 2003-2007)

Eventos respiratorios	Incidencia acumulada (%)		
	0-1 años	1-2 años	0-2 años
Tos persistente	7,7	16,3	20,8
Sibilancias	25,3	34,9	45,2
Infecciones respiratorias de vías bajas	29,0	27,6	43,7

Tras ajustar por las variables respectivas, no se observó una asociación significativa entre la exposición al NO₂ ambiental y la presencia de tos persistente, sibilancias e infecciones respiratorias de vías bajas a los 2 años para incrementos de 10 µg/m³ de NO₂ (tabla 4).

Se encontró una interacción significativa del NO₂ y los antecedentes familiares de alergias para la tos persistente, pero no para las sibilancias ni para las infecciones respiratorias de vías bajas. Los resultados mostraron una asociación positiva significativa entre el NO₂ y la tos persistente en todos los periodos, excepto el tercer trimestre del embarazo en los/las niños/as con antecedentes familiares de alergias a los 2 años, mientras que en aquellos/as sin antecedentes familiares de alergias no hubo asociación (tabla 5).

Discusión

Para el conjunto de los/las niños/as del presente estudio no se observó una asociación entre la exposición ambiental al NO₂ en el periodo prenatal y posnatal y los síntomas respiratorios a los 2 años de edad. Sin embargo, se encontró una asociación entre la exposición al NO₂, tanto prenatal como posnatal, y tos persistente en el segundo año de vida en los/las niños/as con antecedentes familiares de alergias.

En la literatura existen otros estudios que han evaluado la asociación entre exposición a contaminación ambiental y síntomas respiratorios en la infancia. En un estudio anterior, realizado en una submuestra de la cohorte INMA de Valencia (n=352), se evaluó la asociación entre exposición a contaminación atmosférica y salud respiratoria hasta el primer año de edad⁷. La exposición durante el primer año de vida se evaluó a partir de mediciones realizadas en el interior y el exterior de los domicilios de los/las niños/as participantes. A diferencia de los resultados obtenidos en este estudio, se observó una asociación entre la exposición al NO₂ exterior en el primer año y tos persistente (OR: 1,40; IC95%: 1,02-1,92). La relación con la exposición prenatal fue en el mismo sentido que en nuestro estudio, pero sin alcanzar significación estadística (OR: 1,50; IC95%: 0,91-2,33). Los resultados para la exposición prenatal fueron en la misma línea que los observados aquí, pero la potencia de nuestro estudio es mayor. En cuanto a las diferencias obtenidas para la exposición posnatal, pueden deberse tanto a las diferencias en la evaluación de la exposición (en el caso de Esplugues et al.⁷ las mediciones se realizaron en el mismo domicilio de los participantes) como en la población a estudio (n=352). En un estudio de Aguilera et al.¹² se incluyeron cuatro de las cohortes participantes en el proyecto INMA y se halló un patrón de asociación (sin alcanzar la significación estadística) entre la exposición prenatal a NO₂ y las infecciones respiratorias de vías bajas y la otitis media, pero no para las sibilancias, en niños/as de 12-18 meses de edad. En un estudio realizado en niños/as de 3-6 años en China no se observó asociación entre exposición a contaminación atmosférica y síntomas respiratorios, como sibilancias y tos nocturna. Sin embargo, sí se halló entre tos nocturna y exposición prenatal y posnatal a moho y humedad, variables que no fueron consideradas en este estudio. Además, se describió una asociación entre contaminación ambiental por NO₂ prenatal y posnatal y diagnóstico de asma¹⁹.

Tabla 3
Niveles medios ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) de exposición al NO_2 durante los periodos prenatal y posnatal en la población a estudio (Cohorte INMA-Valencia, 2003-2007)

Exposición	Media	DE	Mín.	P5	P25	Mediana	P75	P95	Máx.
<i>Prenatal</i>									
1 ^{er} trimestre	39,98	16,36	6,18	14,47	27,02	38,87	51,94	69,44	79,82
2 ^o trimestre	35,68	16,10	6,29	13,52	23,88	32,68	46,56	67,05	76,70
3 ^{er} trimestre	37,73	16,02	3,96	15,14	25,25	35,02	48,74	66,85	79,66
Todo el embarazo	37,74	11,68	7,10	17,80	29,65	38,55	46,83	56,02	62,83
<i>Posnatal</i>									
0-1 años	37,01	11,91	8,70	16,64	27,34	36,93	47,25	54,09	62,28
1-2 años	28,76	9,42	7,43	12,99	21,13	28,60	36,80	42,76	49,23
0-2 años	32,70	10,40	8,07	14,60	24,14	32,80	41,74	47,82	53,77

DE: desviación estándar; P: percentil.

Tabla 4
Asociación ajustada entre la exposición al NO_2 prenatal y posnatal para incrementos de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en los valores de NO_2 y problemas respiratorios a los 2 años de edad (Cohorte INMA-Valencia, 2003-2007)

	Tos persistente		Sibilancias		Infecciones respiratorias de vías bajas	
	OR ^a	(IC95%)	OR ^a	(IC95%)	OR ^a	(IC95%)
NO_2 prenatal	1,030	(0,847-1,254)	1,000	(0,872-1,147)	0,961	(0,821-1,124)
NO_2 posnatal	1,062	(0,856-1,317)	1,051	(0,899-1,230)	1,000	(0,838-1,193)
NO_2 1 ^{er} trimestre	0,990	(0,863-1,136)	0,951	(0,862-1,049)	0,932	(0,829-1,049)
NO_2 2 ^o trimestre	1,041	(0,890-1,218)	1,051	(0,953-1,160)	0,932	(0,829-1,049)
NO_2 3 ^{er} trimestre	1,020	(0,889-1,170)	1,010	(0,916-1,114)	1,062	(0,944-1,194)
NO_2 0-1 años	1,083	(0,890-1,318)	1,062	(0,926-1,218)	1,041	(0,890-1,218)
NO_2 1-2 años	1,030	(0,814-1,304)	1,051	(0,881-1,254)	0,970	(0,798-1,181)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NO_2 : dióxido de nitrógeno; OR: *odds ratio*.^a OR ajustada para los síntomas (IC95%) asociada a cambios de concentración de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en el NO_2 . Variables de ajuste: tos persistente (edad, uso de gas para cocinar, acudir a guardería), sibilancias (sexo, acudir a guardería), infecciones respiratorias de vías bajas (sexo y acudir a guardería como variable confusora en el periodo de 1-2 años).

La exposición a contaminación del aire durante el periodo prenatal se ha asociado con un deterioro del desarrollo de los pulmones y una menor función pulmonar²⁰, que ya estaría presente 5 semanas después del nacimiento²¹. Esto se reflejaría en una menor salud respiratoria durante la infancia, pues conduciría a una mayor morbilidad respiratoria, como presencia de tos persistente, sibilancias, infecciones de vías bajas e inclusive mayor riesgo de desarrollo de asma en edades posteriores²². Durante el embarazo, el feto adapta su crecimiento en respuesta a los cambios del entorno, lo que afectaría su crecimiento y el de los distintos órganos, entre ellos el pulmón²³. Así, diversos factores intrauterinos tendrían un papel en el desarrollo del pulmón independientemente de la estatura del individuo, el tabaquismo y la posición socioeconómica²⁴.

La asociación obtenida entre la exposición ambiental al NO_2 y la presencia de tos persistente en aquellos/as niños/as que presentaron antecedentes familiares de alergias es concordante con los resultados obtenidos en otros estudios. Esposito et al.²⁵ informaron de una asociación significativa entre contaminación ambiental por NO_2 y síntomas respiratorios, como tos, en el grupo de niños/as con antecedentes de sibilancias recurrentes o

diagnóstico de asma²⁵. Sucharew et al.²⁶ concluyeron que la tos nocturna se relacionaba significativamente con la contaminación ambiental por tráfico ($\text{PM}_{2,5}$), pues aquellos/as niños/as que pertenecían al tercil más alto de contaminación tuvieron un 45% más riesgo de presentar este síntoma²⁶. La tos nocturna es considerada como un marcador de alergias en la infancia, ya que está asociada a antecedentes familiares de alergias con mayor fuerza cuando ambos progenitores la presentan²⁷. Este grupo tiene unos valores elevados de IgE totales y sensibilización a aeroalérgenos y alérgenos alimentarios y comunes²⁸. Además, la exposición a una moderada contaminación del aire en niños/as con antecedentes familiares de alergias se asociaría a una mayor sensibilización a pólenes²⁹, por lo que serían más susceptibles y tendrían una mayor reactividad de las vías aéreas debido a la contaminación del aire y una mayor respuesta bronquial inducida por los pólenes³⁰. Por otro lado, el efecto inflamatorio del NO_2 sobre la vía aérea produciría un incremento y una prolongación de la inflamación preexistente, prolongando la hiperreactividad bronquial⁹, incrementado la producción de moco y favoreciendo la presencia de tos³¹.

Tabla 5
Asociación ajustada entre la exposición a NO_2 prenatal y posnatal para incrementos de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en los valores de NO_2 y problemas respiratorios a los 2 años de edad entre los/las niños/as con y sin antecedentes familiares de alergias (Cohorte INMA-Valencia, 2003-2007)

	Con antecedentes		Sin antecedentes	
	OR ^a	(IC95%)	OR	(IC95%)
NO_2 prenatal	1,419	(1,058-1,904) ^b	0,779	(0,592-1,025)
NO_2 posnatal	1,492	(1,069-2,082) ^b	0,811	(0,604-1,088)
NO_2 1 ^{er} trimestre	1,246	(1,024-1,516) ^b	0,827	(0,680-1,006)
NO_2 2 ^o trimestre	1,234	(1,014-1,501) ^b	0,869	(0,701-1,079)
NO_2 3 ^{er} trimestre	1,105	(0,908-1,344)	1,020	(0,889-1,170)
NO_2 0-1 años	1,448	(1,079-1,943) ^b	0,861	(0,667-1,110)
NO_2 1-2 años	1,492	(1,048-2,123) ^b	0,763	(0,558-1,045)

IC95: intervalo de confianza del 95%; NO_2 : dióxido de nitrógeno; OR: *odds ratio*.^a OR ajustada para los síntomas (IC95%) asociada a cambios de concentración de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en el NO_2 . Variables de ajuste: tos persistente (edad, uso de gas para cocinar, acudir a guardería, antecedentes familiares de alergias, interacción de NO_2 y antecedentes familiares de alergias).^b Asociaciones con significación estadística al 95%.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La información de las variables de respuesta se obtuvo mediante un cuestionario a los 24 meses en lugar de utilizar registros clínicos, lo cual puede provocar un sesgo de información. Además, la información sobre los eventos de salud y algunas covariables se recogieron en diferentes periodos de tiempo, como por ejemplo las variables sociodemográficas, que se obtuvieron al año de edad. Sin embargo, no parece un periodo largo de tiempo y estas variables cambian de manera poco frecuente. Los indicadores de exposición al NO₂ se estimaron mediante un ajuste temporal para los 2 años a partir de las mediciones realizadas en el periodo prenatal, por lo que este indicador podría no reflejar los valores exactos de NO₂ a los cuales los/las niños/as estuvieron expuestos/as. Además, este gas fue utilizado como indicador de la contaminación ambiental derivada del tráfico⁹, ya que no se dispuso de otros contaminantes, como partículas, ozono o ruido, que podrían explicar la ausencia de asociación con alguno de los problemas de salud estudiados.

No obstante, nuestro estudio presenta ciertas fortalezas. Su diseño longitudinal ha permitido realizar el seguimiento de los individuos, evaluar la exposición, conocer el estilo de vida y otras características de la población desde el inicio de la gestación, y observar la aparición de los síntomas a lo largo del tiempo para, de esta forma, poder establecer una relación entre la exposición a contaminación y los síntomas respiratorios. Además, ha permitido obtener una estimación del grado de exposición individual al que los individuos se encuentran expuestos en el exterior de la vivienda.

El proyecto INMA colabora con otros estudios internacionales con el fin de ampliar la población de estudio, así como su heterogeneidad. Asimismo, se ha comenzado a analizar la relación con la salud respiratoria a edades más avanzadas de los/las niños/as. Dichos estudios incluyen la función pulmonar como prueba complementaria. Por otro lado, con el fin de completar la información proporcionada por este estudio y otros similares, sería necesario realizar estudios adicionales en los que se considere la exposición en el ambiente interior, además de la exterior. Por último, consideramos que sería conveniente especificar el momento del día en que está presente la tos, pues la tos nocturna es un síntoma que se encuentra frecuentemente en las personas con asma^{32,33}.

En conclusión, la tos persistente a los 2 años de edad se asociaría con una exposición al NO₂ prenatal y posnatal en niños y niñas con antecedentes familiares de alergias.

¿Qué se sabe sobre el tema?

La población infantil es más susceptible a la contaminación ambiental que los adultos, ya que sus sistemas respiratorio e inmunitario aún se encuentran en desarrollo y crecimiento. Diversos estudios han observado que existe una asociación entre la contaminación ambiental y el desarrollo o la exacerbación de enfermedades respiratorias en la infancia.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

La presencia de tos persistente durante más de 3 semanas en niños/as en el segundo año de vida podría estar asociada a la exposición prenatal a contaminación atmosférica y a los antecedentes familiares de alergias. Es necesaria la creación de políticas de protección en salud en las gestantes para reducir la exposición a contaminantes como el dióxido de nitrógeno y así disminuir las consecuencias en la descendencia.

Editora responsable del artículo

Cristina Linares Gil.

Declaración de transparencia

El autor principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

Contribuciones de autoría

A. Gutiérrez realizó la búsqueda bibliográfica, el análisis de datos y la escritura del manuscrito. F. Ballester coordinó la concepción y el diseño del trabajo, supervisó el análisis estadístico y participó en la redacción, la supervisión y la corrección del manuscrito. A. Ferrero contribuyó en la creación de la base de datos y en la obtención de los datos, así como en la supervisión y la corrección del manuscrito. M. Estarlich, A. Esplugues y C. Iñiguez participaron en el diseño del estudio, la obtención de los datos y la supervisión y la corrección del manuscrito.

Agradecimientos

Agradecemos a las familias que forman parte del proyecto INMA en Valencia su generosa colaboración, así como a todos los investigadores y profesionales que participan o colaboran con el proyecto. Se puede encontrar un listado completo de los participantes del proyecto INMA en: http://www.proyectoinma.org/presentacion-inma/listado-investigadores/en_listado-investigadores.html

Financiación

La cohorte INMA de Valencia ha recibido financiación de la Unión Europea (FP7-ENV-2011 cod 282957 y HEALTH.2010.2.4.5-1) y de España: Instituto de Salud Carlos III (Red INMA G03/176, CB06/02/0041, FIS-FEDER 03/1615, 04/1509, 04/1112, 04/1931, 05/1079, 05/1052, 06/1213, 07/0314, 09/02647, 11/0178, 11/01007, 11/02591, 11/02038, 13/1944, 13/2032, 14/00891, y 14/01687), CIBERESP y Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana. Este estudio contó con financiación del proyecto FIS-FEDER PI13/2032.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2013. Disponible en: www.msssi.gob.es
2. Akinbami, L, Lynch, D, Parker, et al. The association between childhood asthma prevalence and monitored air pollutants in metropolitan areas, United States, 2001–2004. *Environ Res.* 2010;110:294–301.
3. Bateson T, Schwartz J. Children's response to air pollutants. *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71:238–43.
4. MacIntyre E, Gehring U, Mölter A, et al. Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect.* 2014;122:107–13.
5. Bowatte G, Lodge C, Lowe A, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy.* 2015;70:245–56.

6. Sibih H, Tamburic L, Koehoorn M, et al. Perinatal air pollution exposure and development of asthma from birth to age 10 years. *Eur Respir J.* 2016;47:1062–71.
7. Esplugues A, Ballester F, Estarlich M, et al. Outdoor, but not indoor, nitrogen dioxide exposure is associated with persistent cough during the first year of life. *Sci Total Environ.* 2011;409:4667–73.
8. Jedrychowski W, Maugeri U, Perera F, et al. Early wheeze as reported by mothers and lung function in 4-year-olds. Prospective cohort study in Krakow. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:919–26.
9. Guarnieri M, Balmes J. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 2014;383:1581–92.
10. van Strien R, Gent J, Belanger K, et al. Exposure to NO₂ and nitrous acid and respiratory symptoms in the first year of life. *Epidemiology.* 2004;15:471–8.
11. Poynter M. Airway epithelial regulation of allergic sensitization in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25:438–46.
12. Aguilera I, Pedersen M, García-Esteban R, et al. Early-life exposure to outdoor air pollution and respiratory health, ear infections, and eczema in infants from the INMA study. *Environ Health Perspect.* 2013;121:387–92.
13. Guxens M, Ballester F, Espada M, et al. Cohort profile: the INMA-Infancia y Medio Ambiente-(Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol.* 2012;41:930–40.
14. Ramón R, Ballester F, Rebagliato M, et al. La Red de Investigación Infancia y Medio Ambiente (Red INMA): protocolo de estudio. *Rev Esp Salud Publica.* 2005;79:203–20.
15. Esplugues A, Fernández-Patier R, Aguilera I, et al. Air pollutant exposure during pregnancy and fetal and early childhood development. Research protocol of the INMA (Childhood and Environment Project). *Gac Sanit.* 2007;21:162–71.
16. Iñiguez C, Ballester F, Estarlich M, et al. Estimation of personal NO₂ exposure in a cohort of pregnant women. *Sci Total Environ.* 2009;407:6093–9.
17. Polk S, Sunyer J, Muñoz-Ortiz L, et al. A prospective study of Fe1 d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:273–8.
18. Domingo-Salvany A, Regidor E, Alonso J, et al. Proposal for a social class measure. Working Group of the Spanish Society of Epidemiology and the Spanish Society of Family and Community Medicine. *Aten Primaria.* 2000;25:350–63.
19. Deng Q, Lu C, Ou C, et al. Preconceptional, prenatal and postnatal exposure to outdoor and indoor environmental factors on allergic diseases/symptoms in preschool children. *Chemosphere.* 2016;152:459–67.
20. Morales E, Garcia-Esteban R, Asensio de la Cruz O, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax.* 2015;70:64–73.
21. Latzin P, Rössli M, Huss A, et al. Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: a birth cohort study. *Eur Respir J.* 2009;33:594–603.
22. Korten I, Ramsey K, Latzin P. Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatr Respir Rev.* 2017;21:38–46.
23. Barker D. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311:171–4.
24. Lawlor D, Ebrahim S, Davey G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax.* 2005;60:851–8.
25. Esposito S, Galeone C, Lelii M, et al. Impact of air pollution on respiratory diseases in children with recurrent wheezing or asthma. *BMC Pulm Med.* 2014;14:130.
26. Sucharew H, Ryan PH, Bernstein D, et al. Exposure to traffic exhaust and night cough during early childhood: the CCAAPS birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:253–9.
27. Rancière F, Clarisse B, Nikasinovic L, et al. Cough and dyspnoea may discriminate allergic and infectious respiratory phenotypes in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:367–75.
28. Rancière F, Nikasinovic L, Momas I. Dry night cough as a marker of allergy in preschool children: the PARIS birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:131–7.
29. Nordling E, Berglind N, Melén E, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology.* 2008;19:401–8.
30. D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, et al. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:95–102.
31. Chung K, Pavord I. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet.* 2008;371:1364–74.
32. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483–91.
33. Powell C, Primhak R. Stability of respiratory symptoms in unlabelled wheezy illness and nocturnal cough. *Arch Dis Child.* 1996;75:385–91.