



11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO É INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN ESPECIALIDADES MEDICAS

PETROLEOS MEXICANOS

DIRECCIÓN CORPORATIVA DE ADMINISTRACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS MEDICOS
GERENCIA DE REGULACIÓN Y DESARROLLO MEDICO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL CENTRAL NORTE

"LA EOSINOFILIA COMO FACTOR PRONOSTICO PARA EL
DESARROLLO DE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL
POSTERIOR A BRONQUIOLITIS"

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA

NANCY BARRERA CARMONA

TUTOR: DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
ASESOR: DR. JORGE ESCORCIA DOMÍNGUEZ



MÉXICO, D.F.



SEPTIEMBRE 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

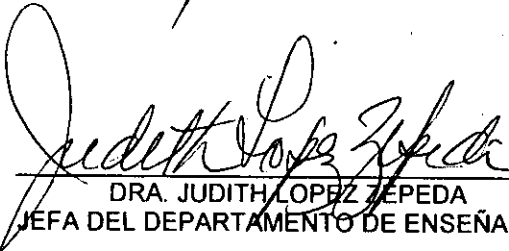
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DR. GUILLERMO HERNÁNDEZ MORALES
DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD


DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA


DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS
JEFA DEL SERVICIO DE PEDIATRIA Y TUTOR DE TESIS


DR. JESUS ARTURO CABALLERO HERMOSILLO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN


DR. JORGE ESCORCIA DOMÍNGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA
HOSPITAL CENTRAL NORTE

**ESTE TRABAJO DE TESIS FUE REALIZADO EN EL SERVICIO
DE PEDIATRIA, DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
PETROLEOS MEXICANOS, BAJO LA DIRECCIÓN DE:
DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS, TUTOR.
DR. JORGE ESCORCIA DOMINGUEZ. , ASESOR.**

**A la presencia de DIOS, sin la cual
no tiene origen, ni sentido mi labor.**

**Gracias Greg, por que tu amor y comprensión me
permiten seguir adelante, sin ti sería muy difícil.
Te amo.**

**A mis padres y hermanos, por
enseñarme a ser quien soy.**

**Al Ingeniero Leonides Martínez Magaña:
Por ser mi padrino y darme la oportunidad.**

A MIS MAESTROS:

**Dr. Jorge Escorcía Domínguez, Dra. Olga Kuata Flores,
Dr. Rogelio A. Uribe, Dr. Sergio Rodríguez Gutiérrez,
Dra. Aurora Meza, Dr. Oscar Alpuin;
por su guía, su apoyo y por creer en mí.**

**Agradecimiento especial al Dr. Francisco
J. Zamora García y al Dr. Angulo, por darle
sentido a la estadística.**

**Gracias por su enseñanza, compañía y apoyo
en los momentos más difíciles para todos:
Rayte, Marck, Chely, Ericka y Marisol.
SUERTE.**

**A todos aquellos que han participado en mi
formación: HCN, PEMEX, Cuerpo de Enfermería
del Servicio de Pediatría; Servicio de Pediatría,
HCS AE y muy especialmente a los niños,
gracias por ser parte de ustedes.**

INDICE

• MARCO TEORICO	1
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
• OBJETIVOS	13
• HIPÓTESIS	14
• METODOLOGÍA	15
• HOJA RECOLECCION DE DATOS	17
• RESULTADOS	18
• TABLA 1 Y 2	20
• TABLA 3	21
• GRAFICO 1	22
• GRAFICO 2	23
• GRAFICO 3	24
• GRAFICO 5	25
• DISCUSIÓN	26
• CONCLUSIONES	29
• BIBLIOGRAFÍA	30

MARCO TEORICO

DEFINICIÓN.

La bronquiolitis es un padecimiento característico de la primera infancia, encontrándose el pico de incidencia entre los 2 y los 6 meses de edad y la mayoría en menores de 1 año de edad. Se caracteriza por el desarrollo de tos, coriza, fiebre de bajo grado, sibilancias, dificultad respiratoria y taquipnea (1).

ETIOLOGÍA.

Se ha establecido que el virus sincitial respiratorio (VSR), es la principal causa de bronquiolitis en la infancia, (40-90%), en especial en los casos de epidemias en los meses fríos. Por el contrario, en los casos esporádicos de bronquiolitis solo se asocia en un 50% a algún agente infeccioso bien determinado. (2) Otros agentes involucrados se mencionan en la tabla I.

AGENTES ETIOLÓGICOS DE LA BRONQUIOLITIS

AGENTE INFECCIOSO	FRECUENCIA RELATIVA (%)
Virus sincitial respiratorio	50
Virus para influenza (1,2, 3)	25
Adenovirus	5
Micoplasma pneumoniae	5
Rinovirus	5
Virus influenza (A Y B)	5
Enterovirus	2
Virus herpes simple	2
Virus Mumps	< 1

El papel de los agentes bacterianos esta bien definido, estableciéndose que estos no se asocian al desarrollo de bronquiolitis y la sobre infección bacteriana en la misma, es poco común. (1)

El VSR sigue un patrón epidemiológico definido: es común entre los meses de octubre y mayo, con un pico entre enero y febrero. (3)

Existen dos grandes grupos del VSR el A y el B y la proporción entre ellos durante las epidemias es muy variada. (4,5)

La ubicuidad y alta contagiosidad del virus han sido demostradas en el hecho de que al menos el 60% de los niños, se afectan en una epidemia y que a los 2 años de edad, todos los niños han presentado la infección. (6,7)

Además de la alta morbilidad que genera la infección por VSR, muchos estudios han demostrado que los niños que cuentan con el antecedente de bronquiolitis, pueden desarrollar de manera recurrente sibilancias ante un evento desencadenante (hiperreactividad bronquial) o aún asma en pacientes predispuestos (8,9).

EPIDEMIOLOGIA.

La mayor incidencia de bronquiolitis se encuentra entre los 2 y los 6 meses de edad y más del 80% de los casos se presentan en el primer año de vida. La infección por este virus es una de las causas más frecuentes de hospitalización, con una alta morbilidad. Por ejemplo, en 1995 correspondió al 17% de las hospitalizaciones en el estado de Nueva York, E. U.(9).

De las infecciones que se presentan secundarias al VSR en el primer año de vida, una tercera parte se acompaña de afección de las vías respiratorias bajas.

Es más común en los varones que en mujeres en una proporción de 1.5:1 en las edades mencionadas (10), ya que en mayores de 9 años, la incidencia entre sexos para desarrollo de sibilancias secundario a una infección por VSR, es la misma (11).

Existe evidencia epidemiológica del incremento de la reactividad de la vía aérea en los niños con historia de bronquiolitis, la cual se identificó ya hace varias décadas (12, 13). La hiperreactividad bronquial se define como la propensión de las vías aéreas a la fácil broncoconstricción ante una gran variedad de estímulos, con el desarrollo de sibilancias y disnea. A pesar que la hiperreactividad es parte de la definición de asma, no es exclusiva de esta enfermedad (14).

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

La presentación de la sintomatología varía en asociación con la edad, sexo, las condiciones generales del niño, la presencia de una patología de base (fibrosis quística o enfermedades cardíacas), así como una serie de factores aún desconocidos que pueden predisponer individualmente a la severidad de la enfermedad (1).

Después de la exposición al agente, existe un periodo de incubación aproximado de 4 - 6 días, posteriormente se desarrollan los signos de afección del aparato respiratorio superior (rinorrea copiosa, conjuntivitis y tos leve), asociado a fiebre moderada (50 - 80% de los casos) y signos inespecíficos como anorexia e irritabilidad (15).

Los síntomas progresan en severidad en un lapso de 3-7 días, con la afección del sistema respiratorio inferior manifestada por el incremento de la tos, taquipnea (40 - 80 respiraciones por minuto), dificultad respiratoria, sibilancias espiratorias - que caracterizan la enfermedad - estertores, hiperclaridad a la percusión torácica, y puede encontrarse la fase de espiración prolongada, así como cianosis en una cuarta parte de los casos (1).

Las anomalías en el estudio gasométrico varían con la severidad, sin embargo, la hipoxemia es común y la cianosis clínica no es un índice confiable de la presión parcial de oxígeno (PaO₂) (1). La frecuencia respiratoria es inversamente proporcional a la PaO₂, excepto cuando la falla respiratoria es inminente. No hay retención de dióxido de carbono, ya que los alvéolos funcionantes compensan a aquellos no ventilados (16).

Radiológicamente se encuentra hiperaereación pulmonar con infiltrado intersticial difuso de manera que, la severidad clínica no correlaciona con los hallazgos radiográficos. El desarrollo de atelectasia, evidenciado por un área de consolidación, ocurre en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes (17).

La complicación que se presenta más frecuentemente es la apnea, demostrada en un 20% de los pacientes hospitalizados. Los pacientes con mayor riesgo para la presentación de apnea son los niños prematuros, los menores de 3 meses y generalmente se presenta en los primeros 2- 3 días de hospitalización (18).

ANATOMIA PATOLOGIA

Los estudios histopatológicos realizados en tejido pulmonar de pacientes con bronquiolitis revelan que existe necrosis del epitelio respiratorio con destrucción ciliar, invasión de mononucleares en tejido peribronquial, con edema de la submucosa, adventicia y obstrucción de las vías aéreas pequeñas con detritus celulares, moco y fibrina. La recuperación histopatológica aparentemente es total, sin embargo existe una alta producción de moco en la vía aérea 5 semanas después del episodio agudo (1).

FISIOPATOLOGIA.

Los lactantes son más susceptibles de desarrollar enfermedad grave por afección de las vías aéreas pequeñas, debido no solo a la obriedad del tamaño, sino también a otras causas como son: 1) una deficiencia en la ventilación alveolar colateral a través de los poros de Kohn que se desarrollan a mayor edad, con lo que las atelectasias no pueden reexpandirse rápidamente; 2) múltiples estudios han demostrado que las vías aéreas pequeñas contribuyen de 5 a 7 veces con el total de la resistencia de la vía aérea en lactantes en comparación con los adultos (19), lo que hace que las afecciones a este nivel se caractericen por una gravedad importante.

BRONQUIOLITIS Y REACTIVIDAD DE VIAS AEREAS

La relación entre bronquiolitis y episodios recurrentes de sibilancias fue reconocida muchas décadas atrás en un estudio realizado en 1971, por Rooney y William en el que se monitorizó a 62 niños, 2 a 7 años después de la hospitalización, donde se encontró que 56% tuvieron un evento de sibilancias posteriores al padecimiento y un 43% tuvieron múltiples cuadros (20). A partir de entonces se han realizado un sin número de estudios controlados de seguimiento, reportándose las mismas características.

La metodología para determinar hiperreactividad bronquial es diversa, así se han utilizado cuestionarios sobre la base de la sintomatología como sibilancias, tos y dificultad respiratoria o bien, medir la respuesta bronquial a diferentes estímulos: metacolina, histamina, ejercicio, hiperventilación con aire frío y la inhalación de solución salina isotónica entre otros (21).

La relación entre los cambios bronquiales, asma e hiperreactividad bronquial es compleja, así por ejemplo, no todos los que responden a histamina lo hacen al ejercicio, y no todas las personas con hiperreactividad bronquial tienen asma, así como una minoría asmática no responde a los estímulos referidos (22, 23).

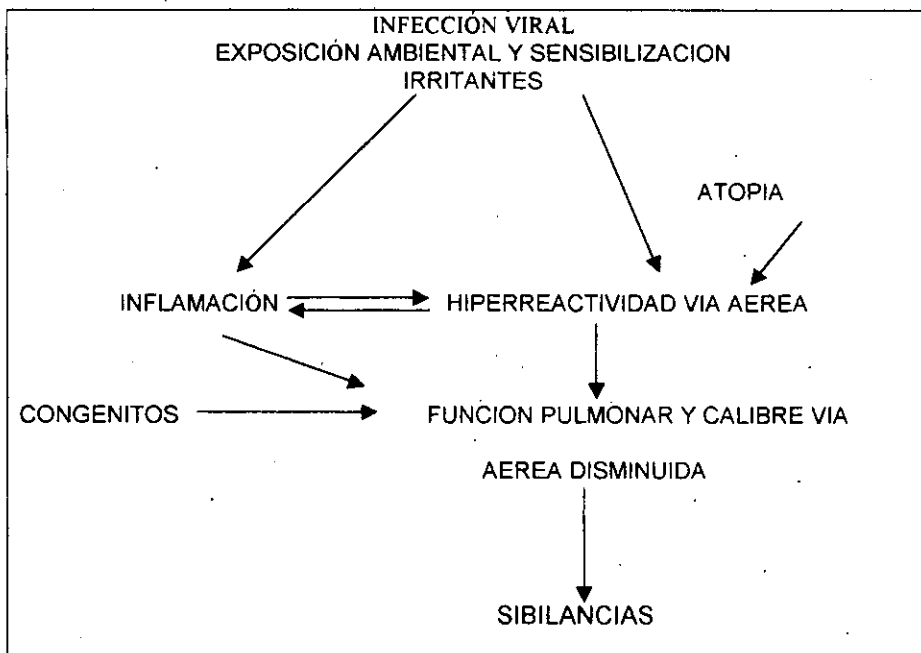
El hecho de que no todos los pacientes con infecciones virales, en especial por el VSR desarrollen enfermedad del aparato respiratorio inferior y sibilancias indica que existen otros factores del huésped o ambientales relacionados con la fisiopatogenia de la enfermedad, tanto en su presentación como en su evolución (1), los cuales han sido mostrados en la siguiente tabla:

FACTOR	INCREMENTO EN FRECUENCIA	INCREMENTO EN SEVERIDAD	INCREMENTO EN LA MORBILIDAD TARDIA
Hacinamiento	+++	+++	?
Tabaquismo pasivo	+++	+++	++
Masculino	+	++	++
Sin lactancia materna	+	+	?
Antecedente asma	+/-	+/-	+/-
Atopia	-	-	+++
Vías aéreas pequeño calibre congénitas	++	?	-
Reactividad vías aéreas	-	+	++
Respuesta a IgE específica VSR	++	++	++

Tomado de: Feigin R., TEXTBOOK OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES, 4a ed, W. b: Saunders Company, 1998.

Así, la producción de anticuerpos anti IgE, es más importante en pacientes con antecedente de infección por VSR, que en aquellos que no la han padecido (24). Los antecedentes de atopia familiares; la exposición a alérgenos en etapas tempranas de la vida y al tabaco (aun in útero), se muestran como los principales factores asociados (4).

Lo anterior puede resumirse en el siguiente esquema:



Modelo de interacción entre diversos factores y desarrollo de sibilancias.

Exposición y sensibilización a factores ambientales, irritantes e infecciones virales pueden causar inflamación pulmonar e incremento en la reactividad de la vía aérea. La atopia también puede alterar la reactividad y el calibre de la vía aérea puede estar disminuido desde el nacimiento por factores congénitos o exposición intrauterina al tabaquismo. Los niños con disminución de su función pulmonar por alguno de los factores mencionados tiene un alto riesgo de desarrollar sibilancias con infecciones respiratorias

Tomado de: Catan M., EPIDEMIOLOGIC EVIDENCE OF INCREASED AIRWAY REACTIVITY IN CHILDREN WITH HISTORY OF BRONCHIOLITIS; J. Pediatrics, 135:2 part 2; S9-S 13

Además de los mecanismos ambientales y del huésped, existen aquellos que dependen específicamente de la presencia del virus en el árbol bronquial y de sus efectos sobre el mismo. Existen mecanismos no inflamatorios, de control neural y los mecanismos inmunológicos.

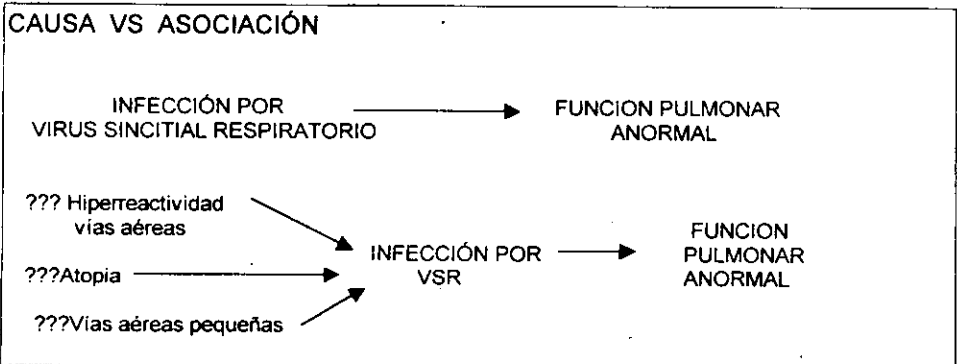
MECANISMOS NO INFLAMATORIOS

FUNCION PULMONAR

Los pacientes con antecedente de una infección viral de la vía aérea presentan flujos respiratorios menores que aquellos que no la padecieron como lo demuestran Clarke et al, utilizando pruebas pulmonares funcionales, sin embargo a pesar de esto no existió diferencia significativa en la respuesta bronquial ante estímulos como histamina entre los pacientes con antecedente de bronquiolitis y los del grupo control (25), lo que indica que aun cuando la función pulmonar esta reducida en pequeños con historia de sibilancias, la reactividad pulmonar no esta incrementada.

Además se ha demostrado que esta disminución en la función pulmonar que incluye: hiperinsuflación, anormalidades en el intercambio gaseoso y disfunción de las pequeñas vías aéreas, se mantiene muchos años después del padecimiento agudo, aun 11 años después como lo reportado por Kattan et al (26).

Sin embargo muchos de los estudios para determinar la función pulmonar son de tipo observacional, por lo que la pregunta fundamental entre causa y asociación aun no se resuelve. Es decir, la infección grave por virus sincitial respiratorio (VSR) es la causa de la disfunción pulmonar o las anormalidades inherentes al paciente predisponen al desarrollo de una enfermedad de vías aéreas inferiores por VSR grave con el desarrollo de secuelas pulmonares (27).



Tomado de : Mc Bride T, PULMONARY FUNCTION CHANGES IN CHILDREN AFTER RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN INFANCY; J Pediatrics; 135:2, part 2; S28 - S32

MECANISMOS NEURALES

Los mecanismos de control neural juegan un papel significativo en el balance de la función respiratoria, siendo 4 las vías implicadas (28):

- 1) Vía adrenérgica: funciona a través de la liberación de catecolaminas en el músculo bronquial con la consecuente relajación y broncodilatación.
- 2) Vía colinérgica: liberación de acetilcolina generando bronco constricción.
- 3) Vía no adrenérgica no colinérgica excitatoria (NANCe): que produce bronco constricción tiene como mediadores a la sustancia P y neurocinina A.
- 4) Vía no adrenérgica no colinérgica inhibitoria (NANCi): que produce broncodilatación y sus mediadores son el óxido nítrico y péptidos.

Se han realizado estudios para determinar si el VSR causa modificación en el control neuronal de la respuesta pulmonar, así en el reporte de Larson et al, donde estudian el efecto agudo del VSR en ratas y el efecto crónico del VSR en hurones, se demostró que en ambos grupos la respuesta colinérgica y la NANCe se encontraban incrementadas en los animales infectados, en comparación con el grupo control con una diferencia significativa (29).

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS.

En las infecciones virales, la respuesta inflamatoria inducida es similar a la inducida por alérgenos, esto precipita el desarrollo o exacerbación de episodios de sibilancias en pacientes susceptibles. Muchas de las sustancias que producen la obstrucción bronquial en las infecciones virales como son: citocinas, quimocinas, células de respuesta y mediadores solubles se encuentran también presentes en pacientes con asma alérgica.

A) Papel de las células epiteliales.

La respuesta a la infección viral se inicia en el epitelio bronquial infectado. La infección inducida en cultivos celulares lleva a la activación de factores nucleares de transcripción, como son: factor κ B, y factor nuclear interleucina - 6 (30).

Esta activación resulta en la liberación de numerosas citocinas y quimocinas proinflamatorias incluyendo: IL - 1 β , IL - 6, IL - 8, IL - 11, factor estimulante de colonias de granulocitos (importante para la eosinofilopoyesis), factor de necrosis tumoral - α , y RANTES (reguladores de la activación en la expresión y secreción de las células- T normales) (31 - 32). La IL - 11 se encuentra elevada en niños con infecciones respiratorias de las vías superiores y aquellos con asma. Se ha observado que la administración de IL - 11 recombinante en los pulmones de ratones, resulta en un incremento en la respuesta de la vía aérea a metacolina (33).

Además de los mediadores citoquímicos liberados por el epitelio respiratorio, existe también la liberación de las proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP - 1 alfa), estas estimulan la quimiotaxis y degranulación de eosinófilos y basófilos, con un reclutamiento de estas células y la liberación subsecuente de las proteínas catiónicas eosinofílicas (ECP). Las MIP - 1beta, son capaces de estimular la proliferación de linfocitos Th2 antígeno - específicos y la sobre regulación de las moléculas CD 8 en las células presentadoras de antígeno. La función de dichos factores en el desarrollo de asma posterior a infecciones virales esta aun por definirse totalmente (34).

También las infecciones, inducen la expresión de las moléculas de adhesión intercelular - 1 (ICAM - 1) estas, se expresan en una gran variedad de células que incluyen: células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos, linfocitos y monocitos. La expresión de los ICAM - 1 esta incrementada por los mediadores proinflamatorios, citocinas, interferón gamma, IL - 1 y factor de necrosis tumoral (TNF) (34).

Las ICAM -1 constituyen el principal receptor en humanos para el rinovirus. La hiperregulación de la ICAM-1, se ha detectado posterior a las infecciones experimentales con rinovirus. La unión de los virus a las ICAM - 1 de diferentes tipos celulares lleva a la liberación de citocinas, así como a un incremento en la expresión de las ICAM - 1 de células adyacentes, con esto se incrementa exponencialmente la migración, adhesión y atracción de neutrófilos y eosinófilos, con el incremento consecuente de la hiperreactividad de la vía aérea. Esta vía patogénica se ha estudiado con modelos animales, en los que el bloqueo de las ICAM - 1 reduce la acumulación de células inflamatorias (35).

Las ICAM-1 también se encuentran en las secreciones nasales de niños con infecciones del tracto respiratorio superior.

B) Papel de las células inflamatorias.

Una vez que son liberadas las citocinas y quimocinas, se induce la migración de células inflamatorias a la vía aérea y la activación de las mismas. Dichas células incluyen a los neutrófilos y macrófagos alveolares, los cuales se encuentran en grandes cantidades, no solo en infecciones virales sino también en infecciones bacterianas y alteraciones pulmonares no infecciosas, en las que no se desarrollan sibilancias o hiperreactividad bronquial.

El papel relativo en la precipitación de sibilancias por dichas células esta aún en debate.

Las principales células inflamatorias relacionadas son:

- Linfocitos T.

Una vía inflamatoria que asemeja la infección viral en la respuesta en el asma alérgica, es en la infiltración de la vía aérea por linfocitos T, que juegan un papel crítico en la terminación de la replicación viral. Las células que expresan el antígeno CD 4 son el subtipo linfocito predominante en las biopsias de la vía aérea en individuos con asma. Las evidencias indican que las células CD4 positivas, son el subtipo linfocítico común en las vías aéreas de pacientes con sibilancias inducidas por virus sincitial respiratorio o rinovirus (36, 37). De estos, el subtipo Th2 (secretor de IL-4, IL-5 e IL-3), ha sido implicado más comunmente con el desarrollo de enfermedad alérgica (38)

Una vez en las vías aéreas, los linfocitos T pueden amplificar o prolongar la inflamación por la liberación de mediadores proinflamatorios, que incluyen FNT - α , RANTES, y MIP - , los cuales atraen o activan a mastocitos, basófilos y eosinófilos. En la fase aguda de las infecciones por rinovirus se encuentra linfopenia en la sangre periférica, lo que implica la migración linfocitaria al pulmón. El grado de linfopenia se correlaciona con la magnitud en el incremento de la reactividad de la vía aérea inducida por la infección. (37).

De los mediadores referidos anteriormente se estudio la concentración del FNT - alfa contra el resto de los mediadores en niños con infección de vías aéreas superiores (IRAs) y aquellos con bronquiolitis y sibilancias recurrentes y se encontró que el primero se encontraba predominantemente en el grupo con sibilancias; con lo que surge la hipótesis que la prevalencia del FNT- alfa indica que la respuesta mediada por células es excesiva en el caso de infecciones virales del tracto inferior (39). Es posible que la respuesta vigorosa citotóxica de las células T conlleve a daño epitelial importante con la consecuente pérdida de los efectos protectores del epitelio bronquial.

• EOSINOFILOS.

Además de los linfocitos T, los eosinófilos también se encuentran presentes en las vías aéreas de pacientes con asma alérgica. Los eosinófilos liberan proteínas que son tóxicas para las células epiteliales bronquiales, así como cisteinil leucotrienos que promueven la obstrucción bronquial por diferentes mecanismos. A pesar de que los eosinófilos no han sido detectados en tejido pulmonar de pacientes con bronquiolitis fatal, si se han identificado proteínas catiónicas provenientes de eosinófilos en las secreciones respiratorias de pacientes con bronquiolitis; que ocasionan lisis celular a través de productos tóxicos de oxígeno y sus mediadores, en especial peróxido de hidrógeno más que el superóxido participan en la lesión. Lo anterior indica que la degranulación de los eosinófilos se lleva a cabo durante el cuadro agudo de la bronquiolitis (39, 40).

Existen estudios que muestran que la cantidad de proteínas catiónicas liberadas al momento de la bronquiolitis predice el desarrollo de sibilancias recurrentes dentro del primer año posterior al cuadro agudo (41, 42, 43). Martínez y colaboradores así como Welliver encontraron que aquellos niños que presentaban conteos de eosinófilos elevados durante el primer episodio de infección del tracto inferior correspondían a aquellos quienes a la edad de 6 años se les diagnosticaba asma bronquial, en este estudio se incluyeron pacientes con bronquiolitis (4- 8%), croup (10-12%), bronquitis (6 - 10%) y otras patologías (3.5 - 7%), por lo que no fue realizado específicamente para evaluar la hiperreactividad bronquial asociada a bronquiolitis (44).

En estudios realizados por Schwarze et al, mostraron que la respuesta eosinofílica en la infección por VSR y de la hiperreactividad bronquial dependía de la presencia de IL-5 e IL - 4 que son quimiotácticas para eosinófilos y bloqueando la molécula de adhesión VLA-4 de eosinófilos prevenía la migración a las vías aéreas, así como la presencia de interferón gamma se opone a la acción de las interleucinas previamente mencionadas y por ende el desarrollo de hiperreactividad bronquial (45).

Sin embargo aun no se encuentra una relación directa entre bronquiolitis y asma o hiperreactividad bronquial subsecuente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La bronquiolitis es una enfermedad que genera internamientos frecuentes y la hiperreactividad bronquial, secundaria a este padecimiento, genera alteraciones en la función pulmonar infantil, que trae como consecuencia incremento en el número de hospitalizaciones posteriores al cuadro agudo. Lo anterior, repercute en la dinámica y economía familiar, así como en la institucional.

A la fecha no se conoce que existan factores que puedan predecir que niño va a generar la hiperreactividad bronquial o incluso asma posterior a un cuadro infeccioso con bronquiolitis, sin embargo, si se determina algún factor asociado permitirá conocer mejor la fisiopatología de esta complicación y a futuro establecer tratamientos preventivos a aquellos pacientes en quienes exista alto riesgo de sibilancias.

Por lo tanto la pregunta a plantearse es: ¿los valores de eosinófilos en sangre durante un cuadro agudo de bronquiolitis pueden constituir un factor predictivo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior?

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los valores de eosinófilos en sangre durante el curso agudo de la bronquiolitis, pueden constituir un factor predictivo para el desarrollo de sibilancias posteriores.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- a. Determinar otros factores asociados en pacientes que desarrollen sibilancias, posterior a un cuadro agudo de bronquiolitis como son: sexo, antecedentes de asma, y exposición a humo de cigarrillo.

HIPÓTESIS

Ho:

La presencia de eosinofilia en un cuadro de bronquiolitis, es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior al mismo.

Hi:

La presencia de eosinofilia en un cuadro bronquiolitis, no es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior al mismo.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y longitudinal.

Se llevo a cabo la identificación a través de los registros de hospitalización, a aquellos pacientes que fueron ingresados en el Servicio de Pediatría del Hospital Central Norte, PEMEX; por diagnóstico de bronquiolitis de Enero de 1997 a diciembre del 2000.

Para establecer la inclusión de los pacientes en el estudio, se verifico el diagnóstico de bronquiolitis en el expediente clínico en base a los siguientes criterios:

1. Edad de 3 a 24 meses, en el curso agudo de la bronquiolitis.
2. Cuadro clínico compatible, definido por:
 - Rinorrea y tos en la fase prodrómica
 - Fiebre de bajo grado
 - Dos o más de los siguientes signos: Taquipnea, retracciones costales, sibilancias, estertores.
 - Uso de broncodilatadores en el tratamiento.
3. Primer episodio de sibilancias.

Se excluyeron todos aquellos pacientes en quienes, al momento de cursar con la bronquiolitis presentaron cualquiera de los siguientes antecedentes o patologías:

1. Alteraciones anatómicas asociadas a nivel cardiaco o pulmonar.
2. Pacientes antecedente de prematuz menor de 34 SDG.
3. Enfermedades pulmonares previas.
4. Inmunodeficiencias.
5. Pacientes en manejo con esteroides de manera crónica.
6. Datos clínicos o de laboratorio sugestivos de parasitosis
7. Datos congruentes con Sx Hipereosinofílico

Una vez identificados los pacientes que cumplían con los criterios referidos previamente, se registro el conteo inicial de leucocitos y eosinófilos en el primer día de hospitalización.

La eosinofilia fue definida como el valor de eosinófilos mayor a 3% o bien mayor a 300 eosinófilos absolutos en base a los estándares.

Posteriormente se procedió a llevar a cabo consultas de seguimiento aplicándose un cuestionario a los padres del paciente, donde se estableció:

- Edad.
- Sexo.
- Antecedentes de asma en familiares de primera línea (padres, hermanos).
- Exposición a tabaco definido como: el consumo de 3 o más cigarrillos dentro de casa.
- Cuadros de hiperreactividad bronquial: definida como el desarrollo de sibilancias durante un proceso infeccioso de vías aéreas superiores que requirieron manejo con beta bloqueadores inhalados.

Los datos otorgados por familiares fueron corroborados por medio del expediente clínico y se recabaron en una hoja de recolección de datos, incluyendo:

Ficha del paciente, la edad, sexo, conteo total de leucocitos y eosinófilos en el primer día de internamiento en el curso agudo de la bronquiolitis, antecedentes de asma, exposición a tabaco y la ausencia o presencia de sibilancias posteriores al cuadro agudo de bronquiolitis.

No se definió a las sibilancias en base a gravedad, únicamente se tomo en cuenta si estas se desarrollaron posterior al cuadro de bronquiolitis, tampoco se puso un limite de tiempo de desarrollo de sibilancias.

El material utilizado incluyó: expedientes clínicos y cuestionarios impresos.

El análisis estadístico se realizó usando la prueba de Fisher.

PACIENTE	MASC	FEM	EDAD AÑO	EDAD MESES	EOS TOTAL	EOS %	TAB+	TAB -	C/ ASMA	S/ ASMA	SIB +	SIB -
1.												
2.												
3.												
4.												
5.												
6.												
7.												
8.												
9.												
10.												
11.												
12.												
13.												
14.												
15.												
16.												
17.												
18.												
19.												
20.												
21.												
22.												
23.												
24.												
25.												
26.												
27.												
28.												
29.												
30.												
31.												
32.												
33.												
34.												
35.												
36.												
37.												
38.												
39.												
40.												
41.												
42.												
43.												
44.												
45.												

HOJA DE RECOLECCION DATOS

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 152 pacientes que fueron ingresados al Servicio de Pediatría del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, con el diagnóstico de bronquiolitis, de estos, solo 45 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión.

A los familiares de los pacientes se les aplicó el cuestionario y se corroboraron los datos por medio del expediente clínico.

Las edades de los pacientes en el momento del estudio variaron de 9 meses a 5 años, con promedio de edad de 2.8 años, la presentación por sexo correspondió a 19 mujeres (42%) y 26 hombres (58%).

En lo que respecta al desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior al cuadro agudo de bronquiolitis, encontramos que 33 pacientes (73%) desarrollaron hiperreactividad bronquial de estos, 12 fueron mujeres (36.3%) y 21 hombres (63%). Únicamente 12 (24%) de los pacientes no desarrollaron hiperreactividad bronquial. (Tabla 1)

Los valores de eosinófilos absolutos en sangre periférica en los pacientes al momento del diagnóstico de bronquiolitis variaron de 1.5 a 411 con un promedio de 73.08. En lo correspondiente a los valores de eosinófilos en porcentaje estos oscilaron entre 0.03% a 3.7% con un promedio de 0.8%.

Se registraron únicamente 2 pacientes con eosinofilia en base a los valores en porcentaje correspondiendo a 3.7 y 3.4%, en valores absolutos solo se registro un paciente con eosinofilia mayor de 300 con un valor de 411, lo anterior corresponde al 4.4% y 2.2 % respectivamente de todos los pacientes incluidos en el estudio. (Grafico 1 y 2)

De los pacientes que desarrollaron hiperreactividad bronquial en nuestro estudio que correspondieron a 33, únicamente 2 pacientes (6.06%) presentaron eosinofilia en base al criterio de porcentaje y solo 1 (3.03%) presento eosinofilia en base al criterio de valor absoluto. (Grafico 3 y 4).

Ninguno de los pacientes que no desarrollaron hiperreactividad bronquial, curso con eosinofilia durante el cuadro agudo de bronquiolitis. (Tabla 2)

No se encontró una relación entre el conteo de eosinófilos en sangre durante el cuadro agudo de bronquiolitis y el desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior, con una $P=0.533$ en base a la eosinofilia en porcentaje y una $P=0.733$ en base a la eosinofilia en valores absolutos, sin ser estadísticamente significativo.

En lo que respecta al resto de los factores analizados, 19 pacientes (42%) tenían antecedentes de asma y de estos 17 (89.4%) desarrollaron hiperreactividad posterior al cuadro de bronquiolitis, en comparación con 2 pacientes (10.5%) que contando con antecedentes de asma no desarrollaron hiperreactividad bronquial. A la vez fueron 26 pacientes (57.7%) sin historia familiar de asma, de los cuales 16 (61%) cursaron con hiperreactividad posterior y 10 (38%) no cursaron con la misma y se encontró una $P = 0.287$ con un 95% de límite de confianza (Tabla 3).

Los pacientes con antecedentes de exposición a tabaquismo correspondieron a 15 (33.3%), de los cuales los 15 pacientes (100%) presentaron hiperreactividad bronquial posterior. En comparación, fueron 30 pacientes (66.6%) los que no contaban con antecedentes de exposición a tabaco y de estos 17 (56.6%) cursaron con hiperreactividad bronquial posterior y 13 (43.3%) no la desarrollaron con una $P= 0.007$ con un 95% de límite de confianza (Tabla 3).

Considerando que solo en 2 pacientes se registraron valores de eosinófilos en el rango de eosinofilia, no se relaciono la misma con el resto de los factores estudiados.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLAS Y GRAFICOS

TABLA 1

RELACION DE PACIENTES CON BRONQUIOLITIS Y GENERO EN ASOCIACIÓN CON DESARROLLO DE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL.

	HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL	SIN HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL	TOTAL
PACIENTES CON BRONQUIOLITIS	33 (73%)	12 (27%)	45
HOMBRES	21	5	26
MUJERES	12	7	19

TABLA 2

RELACION DE PACIENTES CON HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL POSTERIOR AL CUADRO AGUDO DE BRONQUIOLITIS Y EOSINOFILIA

	EOSINOFILIA ABSOLUTOS/ PORCENTAJE	SIN EOSINOFILIA	TOTALES
HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL	1/2	32/31	33/33
SIN HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL	0	12	12
TOTALES	1/2	44/43	45

TABLA 3.

RELACION DE PACIENTES CON ANTECEDENTE FAMILIAR DE ASMA Y EXPOSICIÓN A TABACO Y SU ASOCIACIÓN CON HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL POSTERIOR A BRONQUIOLITIS.

	HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL	SIN HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL	TOTALES
HISTORIA FAMILIAR ASMA	17 (89.4%)	2 (10.5%)	19 (42%)
SIN HISTORIA FAMILIAR ASMA	16 (61%)	10 (38%)	26 (57%)
TABAQUISMO PASIVO	15 (100%)	0	15 (33.3%)
SIN TABAQUISMO PASIVO	17 (56.6%)	13 (43.3%)	30 (66.6%)

GRAFICO 1

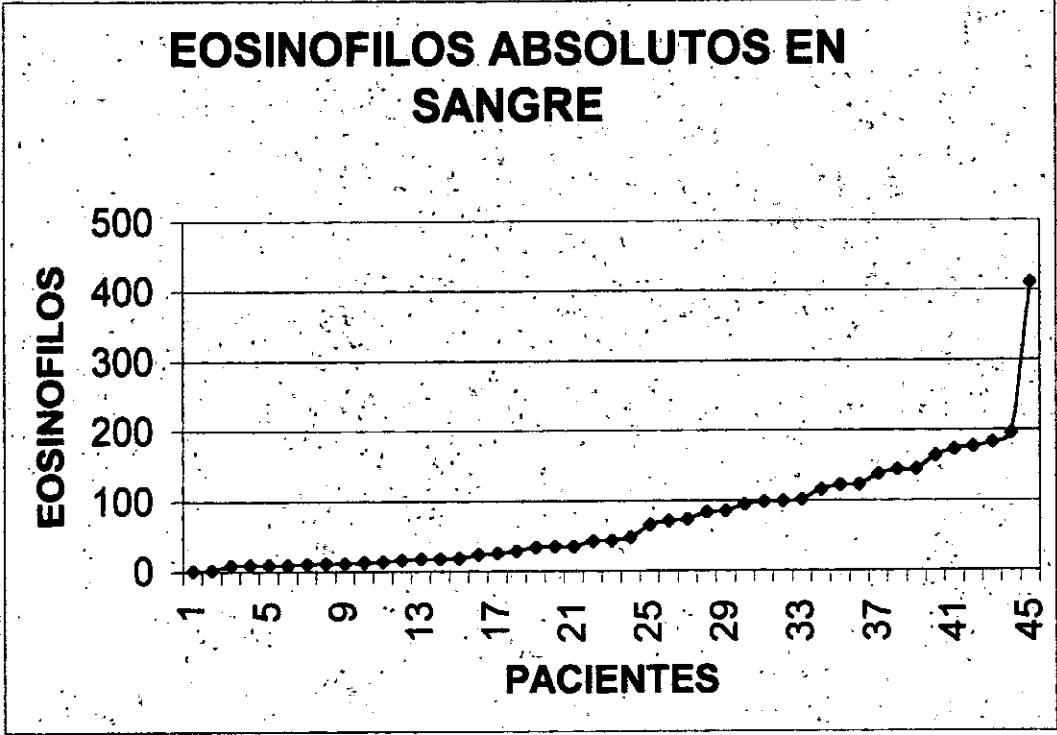


GRAFICO 2

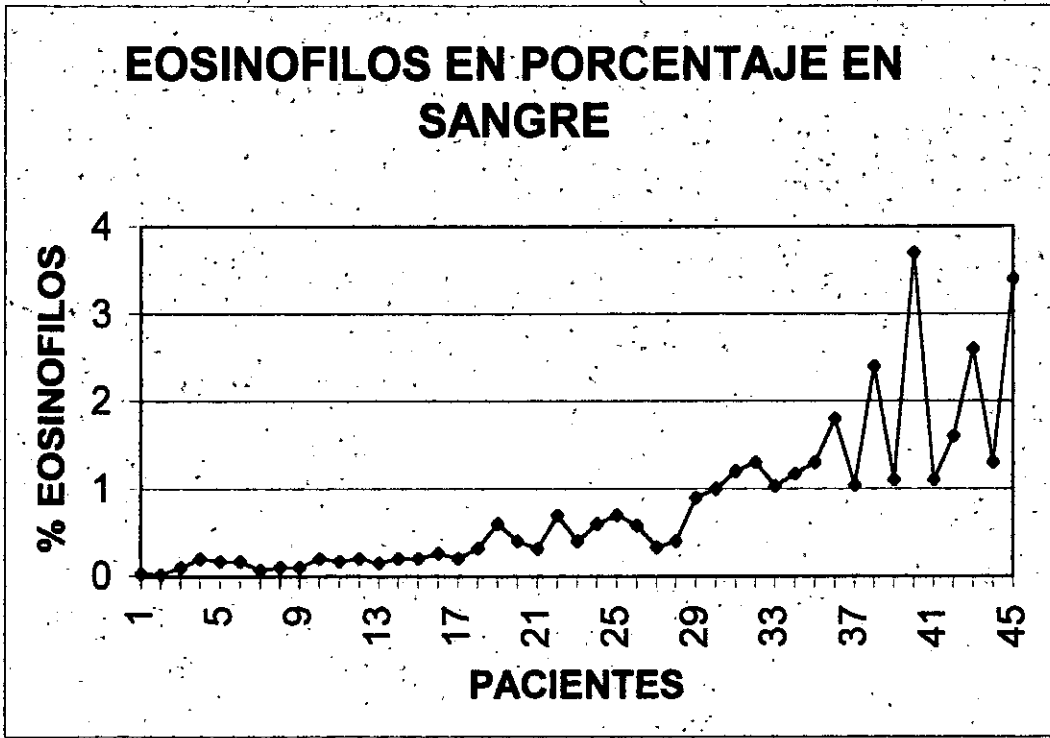


GRAFICO 3

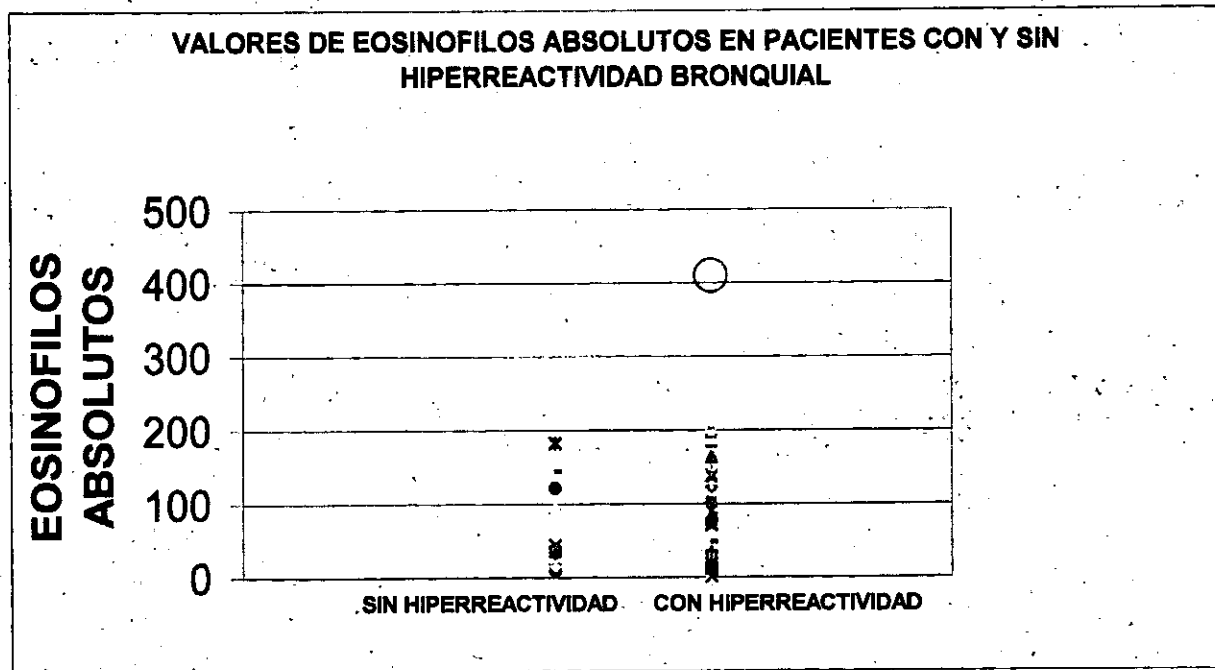
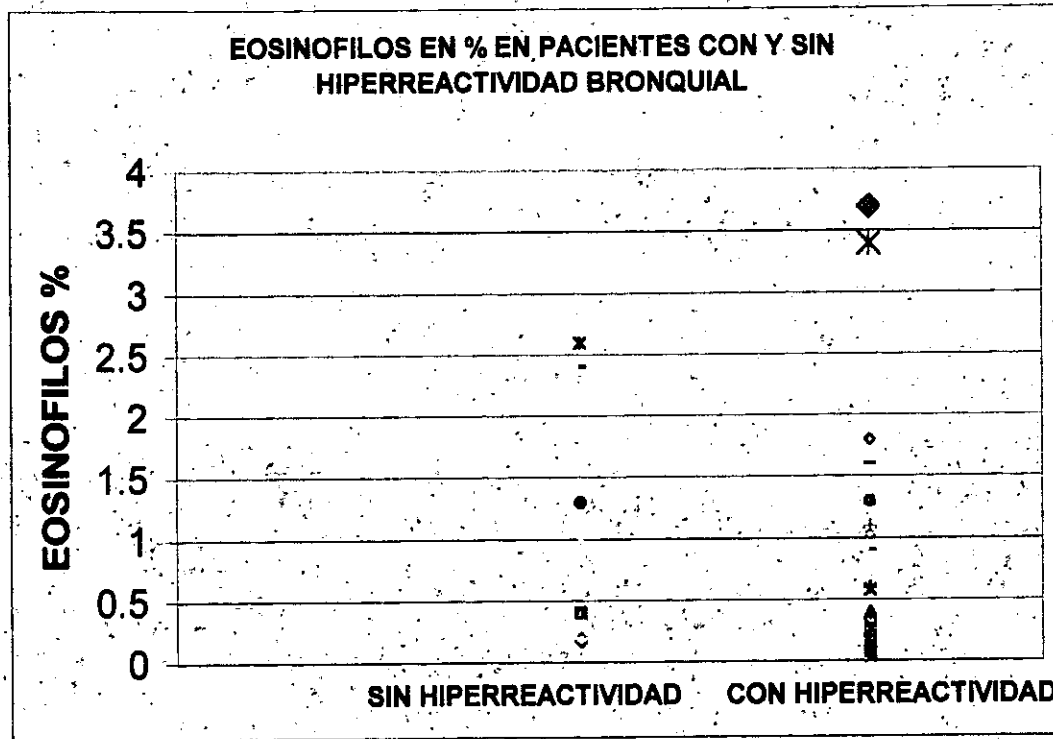


GRAFICO 4



DISCUSION

La hiperreactividad bronquial desarrollada posterior a un cuadro agudo de bronquiolitis ha sido ampliamente reconocida y establecida en distintos protocolos, el actual estudio no es la excepción, donde encontramos que el 73% de los pacientes desarrollaron la misma, sin que existiera una diferencia importante en cuanto al sexo o a la edad de presentación de la bronquiolitis

El objetivo principal en la realización de este trabajo era, específicamente, determinar si los valores de eosinófilos en el momento de la presentación de la bronquiolitis, constituían un factor predictivo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior a la misma. En nuestro estudio demostramos que la determinación de eosinófilos y la presencia de eosinofilia no se asocia con el desarrollo de hiperreactividad posterior a un cuadro de bronquiolitis, con una P no significativa.

Nuestros resultados se contraponen con un estudio realizado en la Universidad de Buffalo junto con la División de Infectología del Children's Hospital of Buffalo, por el Dr. Daryl R. Ehlenfield, en este estudio se identificaron de forma retrospectiva a los pacientes hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis, determinando el valor de eosinófilos en sangre al momento de la misma y contactando a todos los pacientes 7 años después del cuadro agudo

Los autores concluyen que la eosinofilia constituye un factor pronóstico para el desarrollo de hiperreactividad bronquial en el caso de su grupo de pacientes, ya que se encontró una P significativa ($P=0.03$) entre aquellos pacientes con sibilancias y los que no las habían presentado y la presencia de eosinofilia.

Sin embargo, llama la atención que en este estudio se tomo como punto de corte para determinar eosinofilia, el valor en porcentaje de eosinófilos igual o mayor al 1%, situación que no se explica ya que, los valores reconocidos de eosinófilos en sangre en las edades de presentación de la bronquiolitis se consideran en rangos de eosinofilia en base al porcentaje en sangre mayor del 3% y en valores absolutos mayor de 300 (46), además de no tomar en cuenta patologías que podían causar por se incremento en el numero de eosinófilos en sangre.

En este ultimo punto, por ser el estudio realizado en E. U. se puede considerar a las parasitosis como de presentación poco frecuente en ese país y por ello no considerarse dentro de los criterios de exclusión de los pacientes por lo que consideramos que este estudio presenta un sesgo muy importante en la definición

de eosinofilia.

A la fecha han surgido una serie de estudios que incluyen determinación de productos de los eosinófilos como son: las proteínas básicas mayores eosinófilas, determinación de fracciones de gránulos eosinófilos, eosinófilo peroxidasa, etc; los cuales son mecanismos sofisticados y de alto costo, a la mano únicamente de protocolos de investigación y que no pueden realizarse de rutina.

Es así que hasta el momento, no hay estudios sencillos y económicos al alcance del clínico y de todas las unidades hospitalarias que permitan realizar esta predicción, lo que implica la necesidad de encontrar algún factor asociado de fácil determinación para poder prever en nuestros pacientes el desarrollo de hiperreactividad bronquial y lo mas importante poder implementar tratamientos preventivos para la limitación del daño pulmonar.

Los estudios realizados en base a la participación de los eosinófilos en la respuesta de la vía aérea inferior a infecciones virales que cursan con bronquiolitis, están mas dirigidos a la actividad directa a nivel de parénquima pulmonar ya sea de los eosinófilos perse o de sus productos, realizándose protocolos de investigación donde se mide por ejemplo, la degranulación de eosinófilos en el tracto respiratorio en presencia de infecciones virales estableciéndose una asociación entre la concentración de estos productos y el desarrollo de bronquiolitis o bien asma. (47)

En base a este tipo de evidencias de la participación de los eosinófilos en la respuesta pulmonar, se estableció la hipótesis que los valores de eosinófilos circulantes podrían reflejar su actividad a nivel de parénquima pulmonar lo cual como demostramos no es así, por lo que se requiere la búsqueda de otras alternativas, dependiendo en gran medida de la comprensión total de la compleja respuesta del organismo a la infección de las vías aéreas inferiores por los agentes virales, en especial del VSR y por ende de la fisiopatología de la hiperreactividad bronquial secundaria.

Con respecto a lo anterior, han surgido nuevas investigaciones con respecto a la fisiopatología, como es el papel de los monocitos en la presentación de las partículas virales, donde aparentemente el virus disminuye esta presentación de antígenos por parte de los monocitos bloqueando la respuesta inmune a este nivel permitiendo la expansión clonal de los virus a partir de los linfocitos; sin embargo, no se considerará lo anterior como el único evento asociado. (48)

En lo que respecta a los objetivos particulares encontramos que la historia familiar de asma no constituyó un factor predictivo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior a un cuadro de bronquiolitis en nuestro estudio, ya que la P fue no significativa; esto último se encuentra en controversia ya que el fondo atópico ha sido considerado como en asociación o causa de la respuesta inmunológica alterada de algunos pacientes ante infección por virus sincitial respiratorio, sin embargo al igual que en nuestro estudio se han realizado otros donde el fondo atópico no ha sido claramente relacionado con la hiperreactividad bronquial (49), por lo que su papel se puede considerar aun no definido.

En lo que respecta a la exposición a tabaco de manera pasiva y su relación con el desarrollo de hiperreactividad bronquial encontramos que existió una relación estadísticamente significativa con una $P < 0.5$, lo anterior también ha sido establecido en otros estudios y aparentemente este factor es el que se mantiene constante en los diferentes estudios realizados en la búsqueda de factores de riesgo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial.

CONCLUSIONES

1) No existe relación ni valor predictivo entre los valores de eosinófilos ya sea de forma absoluta o porcentual y el desarrollo de hiperreactividad posterior a la bronquiolitis, tomando como puntos de corte para definir eosinofilia los valores porcentuales mayores de 3% y absolutos mayores de 300.

2) La historia familiar de asma tampoco constituye un factor predictivo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior a un cuadro de bronquiolitis.

3) La exposición a tabaquismo de manera pasiva de los pacientes que cursaron con bronquiolitis, es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperreactividad bronquial posterior, por lo que se debe recomendar a los familiares de los pacientes afectados, el que no se exponga al niño al humo de tabaco.

4) Se requiere una comprensión y conocimiento total de la compleja fisiopatología de la hiperreactividad bronquial secundaria a bronquiolitis para poder tomar a un solo factor o inclusive a un conjunto de factores como predictivos, ya que esto permitirá identificar a aquellos pacientes en probabilidades de desarrollar esta patología y por ende la instalación de tratamientos dirigidos para prevenirla, con la consecuente disminución en costo, en recursos para la salud y mejoría de la calidad de vida para el paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Feigin Ralph. ; TEXTBOOK OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES, Ed. W. B. Saunders Company, 4a ed, 1998.
2. Brandt CD, Kim HW, Arrobio JO, et al.; EPIDEMIOLOGY OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN WASHINGTON D. C. III. COMPOSITE ANALYSIS OF ELEVEN CONSECUTIVE YERLY EPIDEMICS. *Am J Epidemiol* 1973; 98:355 – 364
3. Garrison M., Christakis D, et al; SYSTEMIC CORTICOSTEROID IN INFANT BRONCHIOLITIS: A META ANALISIS, *Pediatrics*, 2000;4:1-6.
4. Kattan M, EPIDEMIOLOGIC EVIDENCE OF INCREASING AIRWAY REACTIVITY IN CHILDREN A HISTORIA OF BRONCHIOLITIS; *The Journal of Pediatrics*, 1999,135:S8- S13.
5. Cockcroft W, Berscheid BA, Murdock KY. UNIMODAL DISTRIBUTION OF BRONCHIAL RESPONSIVENESS TO INHALED HISTAMINE IN A RANDOM HUMAN POPULATION. *Chest* 1993;83:751-4
6. Mellis CM, Kattan M, Keens TG, Levinson H. COMPARATIVE STUDY OF HISTAMINE AND EXERCISE CHALLENGES IN ASTHMATIC CHILDREN. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:911 – 5.
7. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BJ, Woolcock AJ. AN EXERCISE CHALLENGE PROTOCOL FOR EPIDEMIOLOGICAL STUDIES IN CHILDREN: COMPARISON WITH HISTAMINE CHALLENGE. *Eur J Respir Dis* 1994,7:43-9
8. Mark JD, McBride JT, Brooks JG, McConnochie KM, Hall WJ. AIRWAY HYPERREACTIVITY AND A HISTORY OF CLINICAL MANIFESTATION OF ASTHMA IN CHILDHOOD. *Pediatric Pulmonol* 1986;2:170-4.
9. Clarke JR, Reese A, Silverman M. BRONCHIAL RESPONSIVENESS AND LUNG FUNCTION IN INFANTS WITH LOWER RESPIRATORY TRACT ILLNESS OVER THE FIRST SIX MONTHS OF LIFE. *Arch Dis Child* 1992; 67:1454-8.

10. Kravitz H. SEX DISTRIBUTION OF HOSPITALIZED CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY DISEASES, GASTROENTERITIS Y MENINGITIS. *Clin Pediatr* 1965; 4:484 - 491
11. Henderson FW, Clyde WA, Jr Collier A. M., et al. THE ETIOLOGIC AND EPIDEMIOLOGIC SPECTRUM OF BRONCHIOLITIS IN PEDIATRIC PRACTICE. *J Pediatr* 1979; 95:183 - 190.
12. Witting HJ, Glaser J. THE RELATIONSHIP BETWEEN ACUTE BRONCHIOLITIS AND CHILDHOOD ASTHMA. *J Allergy* 1959; 30:19 - 23
13. Eisen A, Bacal HL. THE RELATIONSHIP OF ACUTE BRONCHIOLITIS TO BRONCHIAL ASTHMA: A 4 - 14 YEAR FOLLOW UP. *Pediatrics* 1963; 31:859 -61.
14. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, et al. AN EXERCISE CHALLENGE PROTOCOL FOR EPIDEMIOLOGICAL STUDIES IN CHILDREN: COMPARISON WITH HISTAMIN CHALLENGE. *Eur J Respir Dis* 1994;7:43 - 9.
15. Reilly CM, Stokes J, Jr McClelland, et al. STUDIES OF ACUTE RESPIRATORY ILLNESSES CAUSED BY RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS . 3. CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS. *N Engl J Med* 1961;264:1176 - 82.
16. Downes JJ, Wood DW, Stricker TW, et al. ACUTE RESPIRATORY FAILURE IN INFANTS WITH BRONCHIOLITIS. *Anesthesiology* 1968;29:426 - 34.
17. Rice RP, Loda F. A ROENTGENOGRAPHIC ANALYSIS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS PNEUMONIA IN INFANTS. *Radiology* 1966;87:1021 - 7.
18. Pullan CR, Hey EN. WHEEZING, ASTHMA AND PULMONATY DISFUNCTION 10 YEARS AFTER INFECTION WITH RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IN INFANCY. *Br Med J* 1982; 284:1665-9.
19. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown R>W, Weis ST, et al. LUNG FUNCTION, PRE AND POST-NATAL SMOKE EXPOSUR, AND WHEEZING IN THE FIRST YEAR OF LIFE. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 811-7

20. Rooney JC, Williams HE. THE RELATIONSHIP BETWEEN PROVED VIRAL BRONCHIOLITIS AND SUBSEQUENT WHEEZING. *K Pediatr* 1971; 79:744 – 7
21. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. EXPOSURE TO HOUSE-DUST MITE ALLERGEN (DER Pi) AND THE DEVELOPMENT OF ASTHMA IN CHILDHOOD. A PROSPECTIVE STUDY. *N engl J Med* 1990; 323: 502 – 7
22. Henderson FW, Stewart PW, Burchinal MR, Voter KZ, Strope GL, IVINS SS, et al. RESPIRATORY ALLERGY AND THE RELATIONSHIP BETWEEN EARLY CHILDHOOD LOWER RESPIRATORY ILLNESS AND SUBSEQUENT LUNG FUNCTION. *AM Rev Respir Dis* 1992; 145: 283 – 90.
23. Martinez FD. ROLE OF RESPIRATORY INFECTIONS IN ONSET OF ASTHMA AND CHRONIC PULMONARY DISEASE. *Clin Exp Allergy* 1992;29 (suppl 2):53 – 58.
24. Johnston SL. THE ROLE OF VIRAL AND ATYPICAL BACTERIAL PATHOGENS IN ASTHMA PATHOGENESIS. *Pediatr pulmonol* 1999, 18 (suppl): 141 – 143.
25. Stick SM, Arnott J, Turner DJ, et al. BRONCHIAL RESPONSIVENESS AND LUNG FUNCTION IN INFANTS WITH LOWER RESPIRATORY TRACT ILLNESS OVER THE FIRST SIX MONTHS OF LIFE. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144:1012 – 15.
26. Kattan M, Keens TG, Lapierre JG, et al. PULMONARY FUNCTION ABNORMALITIES IN SYMPTOM-FREE CHILDREN AFTER BRONCHIOLITIS. *Pediatrics* 1977, 59:683 – 8.
27. Mc Bride JT. PULMONARY FUNCTION CHANGES IN CHILDREN AFTER RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN INFANCY. *J Pediatr* 1999, 132 (2):S28-S32.
28. Barnes PJ. NEURAL CONTROL OF AIRWAY SMOOTH MUSCLE. In: *The lung: scientific foundations*. 2a ed. Lippincott – Raven; 1997, 1269 – 85.
29. Larsson GL, Giuseppe N, Colasurdo MD. NEURAL CONTROL MECHANISMS WITHIN AIRWAYS: DISRUPTION BY RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS. *J Pediatr* 1999, 135(2):S21 – S27.

30. Welliver RC, IMMUNOLOGIC MECHANISMS OF VIRUS - INDUCED WHEEZING AND ASTHMA, *J Pediatr* 1999, 135 (2): S14 - S 20
31. Noah TL, Henderson FW, Wortman IA, et al. NASAL CYTOKINE PRODUCTION IN VIRAL ACUTE UPPER RESPIRATORY INFECTION IN CHILDHOOD. *J Infect Dis* 1995; 171: 584 - 92
32. Matuzaki Z, Okamoto Y, Sarashina N, et al. INDUCTION OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE - 1 IN HUMAN NASAL EPITHELIAL CELLS DURING RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION. *Immunology* 1996, 88: 565 - 8.
33. Welliver R, CHEMOKINES, CYTOKINES, AND INFLAMMATORY CELLS IN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION: SIMILARITIES TO ALLERGIC RESPONSES. *Ped Asthma, Allergy and Immunol.* 2000;14 (2): 93 - 98.
34. Gelfand, EW, RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AND ASTHMA: IS THERE A LINK. *Respiratory Care* 2000; 4 (4).
35. Everard ML, Swarbrick A, Wright M, et al. ANALYSIS OF CELLS OBTAINED BY BRONCHIAL LAVAGE OF INFANTS WITH RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION. *Arc Dis Chil* 1998; 71: 428 - 32.
36. Lewandowski RA, Ou DW, Jackson GG. ACUTE PHASE DECREASE OF T LYMPHOCYTE SUBSETS IN RHINOVIRUS INFECTION. *J Infect Dis* 1986; 153: 743 - 8.
37. Van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, et al. INCREASED PRODUCTION OF INTERFERON GAMMA AND CYSTEINYL LEUKOTRIENES IN VIRUS - INDUCED WHEEZING. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 630 - 6.
38. Chips B. RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION AND ASTHMA DEVELOPMENT. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 56th Annual Meeting, March 4, 2000.
39. Neilson KA, Yunis EJ, DEMONSTRATION OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IN AN AUTOPSY SERIES. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 491 - 501.

40. Welliver RC, INMUNOLOGIC MECHANISMS OF VIRUS-INDUCED WHEEZING AND ASTHMA. *J Pediatr* 2000, 135(2):S14 – S20.
41. Reijonen TM, Korpp M, Kuikka L, et al. SERUM EOSINOPHIL CATIONIC PROTEIN AS A PREDICTOR OF WHEEZING AFTER BRONCHIOLITIS. *Pediatr Pulmonol* 1997, 23:397 – 403.
42. Koller D, Wojnarowski C, Herkner KR, et al. HIGH LEVELS OF EOSINOPHILCATIONIC PROTEIN IN WHEEZING INFANTS PREDICT THE DEVELOPMENT OF ASTHMA. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99:752 – 756.
43. Oymar K, Bjerknes R. IS SERUM EOSINOPHIL CATIONIV PROTEIN IN BRONCHIOLITIS A PREDICTOR OF ASTHMA. *Pediatr Allergy Immunol* 1998, 9:204 - 207
44. Martinez FD, Stern DA, Wrihgt AL, et al. DIFERENTIAL IMMUNE RESPONSES TO ACUTE LOWER RESPIRATORY ILLNESS IN EARLY LIFE AND SUBSECUEENT DEVELOPMENT OF PERSISTENT WHEEZING AND ASTHMA. *J ALLERGY Clin Immunol* 1998, 102:915 – 920.
45. Schwarze J, Cieslewicz G, Hamelmann E, et al. IL – 5 AND EOSINOPHILS ARE ESSENTIAL FOR DE DEVELOPMENT OF AIRWAY HIPERRESPONSIVENESS FOLLOWING ACUTE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION. *J Immunol.* 1999;162: 2997 – 3004
46. Rudolph AM (ed): *Pediatrics*, ed 16 Neww York, Appleton-Century-Crofts, p. 1178.
47. Garofalo R, Jan L, Kimpen MD, et al. EOSINOPHIL DEGRANULATION IN THE RESPIRATORY TRACT DURING NATURALLY ACQUIRED RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION. *J Pediatrics*, 1992;120: 28 – 32.
48. Kimpen J, Simoes E; RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS AND REACTIVE AIRWAY DISEASE. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;163:S1
49. Kimpen J, RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS AND ASTHMA, THE ROLE OF MONOCYTES. *AM J Respir Crit Care Med*, 2001; 163: S2