

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

División de Estudios de Postgrado.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Hospital General Dr. Gaudencio González Garza

Centro Médico Nacional La Raza.

ASOCIACIÓN DE BRONQUIOLITIS Y ASMA EN NIÑOS, ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. LA RAZA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

MÉDICA PRESENTA:

DR. JOSÉ DOMINGO VIDAL GUZMÁN.

ASESOR DE TESIS: Dr. HÉCTOR HERNÁN RUIZ GUTIÉRREZ

MÉXICO DF. FEBRERO DEL 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.

**ASOCIACIÓN DE BRONQUIOLITIS Y ASMA EN NIÑOS, ESTUDIO
DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL GENERAL DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. LA RAZA.**

DR. JOSÉ LUIS MATAMOROS TAPIA.

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. LA RAZA.

DR. REMIGIO VELIZ PINTOS.

JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. LA RAZA.

DR. HÉCTOR HERNÁN RUIZ GUTIÉRREZ.

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N. LA RAZA

*A mis padres que son mi brazo fuerte y
el principal impulso para alcanzar
mis metas.*

*Al Dr. Francisco Javier Sánchez Aguirre
por su apoyo y ayuda incondicional sin la cual
no sería una realidad éste proyecto.*

Somos los médicos el puente más anchamente tendido entre la ciencia y el humanismo. Como en ninguna otra profesión, convergen en la nuestra esas dos grandes corrientes que son las que más exaltan y ennoblecen la vida. Al médico toca hacerlas suyas, si lo logra, será médico de verdad, heredero de una de las más nobles tradiciones. En sus manos, con todo y los progresos de hoy y de mañana, no podrá deshumanizarse la medicina. Su conciencia moral no habrá de permitirse.

Dr. Ignacio Chávez.

ÍNDICE.

	Página:
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPÓTESIS	7
HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS	8
OBJETIVO	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
MÉTODOS ESTADÍSTICOS	12
RESULTADOS	13
CONCLUSIONES	18
COMENTARIO	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXO	27

INTRODUCCIÓN.

Las infecciones respiratorias son de las enfermedades que con mayor frecuencia se presentan en los niños, entre ellas está la bronquiolitis con una incidencia aproximada del 10% que motiva la hospitalización del 2 % de los niños afectados (1-3).

El virus sincitial respiratorio (VSR) es el causante del 80 % de los casos de bronquiolitis, otros virus implicados con menor frecuencia son los parainfluenza (VPI) (4,5).

Hay varias complicaciones de éste padecimiento: bronconeumonía, deshidratación (secundaria a la polipnea), insuficiencia cardiaca y acidosis mixta.

El tratamiento actual de la bronquiolitis es de tipo general: apoyo respiratorio con oxígeno en ambiente húmedo, apoyo nutricional e hídrico con soluciones parenterales y en algunos casos broncodilatadores no esteroides.

Se han hecho observaciones en años recientes, que sugieren una probable relación entre la ocurrencia de bronquiolitis y la presencia posterior de cuadros de sibilancias hasta en un 70% de los sujetos dentro de los tres primeros años posteriores al primer evento de bronquiolitis (6,7). Se ha realizado el seguimiento de pacientes que padecieron bronquiolitis en la lactancia, tratando de encontrar una

asociación causal con el asma, hasta ahora sin resultados concluyentes (8-10).

Se sabe que el VSR y el VPI están presentes en muchos de los niños con bronquiolitis (11), y que entre sus características patogénicas tienen la de estimular las terminaciones nerviosas sensoriales de los bronquios cuando quedan expuestas por el daño de la mucosa bronquial.

Los nervios sensoriales pueden liberar, en forma directa, neuropéptidos (sustancia P y neurokinina A) con los cuales se induce la contracción del músculo liso bronquial; o pueden desencadenar el reflejo de broncoconstricción, por medio del sistema parasimpático, para esto el impulso aferente se transmite al sistema nervioso central por las fibras sensitivas de tipo C.

El reflejo de broncoconstricción libera acetilcolina, y de forma secundaria estimula la contracción de las células musculares lisas por medio de los receptores muscarínicos M₃.

Los virus también afectan los mecanismos que normalmente se oponen a la contracción del músculo liso bronquial, conocidos como sistema no adrenérgico no colinérgico, y provocan una importante disminución en la producción de óxido nítrico. Por otro lado, la presencia de antígenos (virus) en la luz de las vías aéreas desencadena además de una respuesta de tipo nervioso, una respuesta de tipo inflamatorio por dos vías:

I) El reclutamiento de leucocitos, promovido por las sustancias que

liberan (interleucinas 1, 6 y 8, leucotrieno B4, factor de necrosis tumoral alfa, prostaglandina E2, tromboxano E 2, proteína catiónica eosinófilica y factor de necrosis tumoral entre otras), desencadenando una compleja respuesta celular y daño pulmonar favoreciendo el desarrollo del fenómeno que actualmente se denomina hiperreactividad bronquial, componente muy importante de la fisiopatología del asma.

II) La segunda vía es por medio de la trasudación de proteínas plasmáticas, la permeabilidad vascular aumenta en respuesta a los fenómenos inflamatorios y permite la salida de líquido hacia la luz bronquial, en forma secundaria aumentan las secreciones y se produce retención de detritus celulares, todos estos cambios agravan el edema, la congestión y la obstrucción de las vías aéreas.

Es importante señalar que hay una correlación directa entre el grado de daño a la mucosa bronquial y la respuesta nerviosa e inflamatoria, a mayor daño mayor intensidad de la respuesta (12-15).

Otro fenómeno que ocurre en el asma es la disminución de la producción del surfactante pulmonar y su inactivación por las proteínas plasmáticas que salen a la luz bronquial, la proteína catiónica eosinófilica tiene la capacidad de inhibir directamente la acción del surfactante. Como resultado aumenta la tensión superficial y la resistencia al flujo del aire en las vías aéreas, signos característicos del asma (16,17).

Por definición, la bronquiolitis es un padecimiento de lactantes (de 6

meses a 2 años), mientras que el asma es un padecimiento de niños mayores. Se puede sospechar el diagnóstico de asma cuando ocurre un episodio de broncoespasmo después de los dos años de vida, en particular si existe el antecedente de bronquiolitis; o cuando se han presentado tres episodios de bronquiolitis independientemente de la edad (18,19)

Otro antecedente común en los niños asmáticos es el de atopia familiar, Sigurs y Reijonen demostraron en sus estudios que los niños que enfermaron de bronquiolitis padecen asma con más frecuencia, y que el antecedente de atopia familiar también aumenta el riesgo de tener asma (20).

A partir de la evidencia a favor de una asociación causal entre bronquiolitis y asma, se le ha dado mucha importancia al uso de medicamentos antiinflamatorios, preventivos y broncodilatadores en el tratamiento de la bronquiolitis con el objetivo de detener o atenuar las respuestas inflamatorias, para evitar crisis posteriores de espasmo después de la enfermedad. Existen estudios en los que éstos medicamentos se utilizaron para el tratamiento de la crisis de broncoespasmo durante el cuadro de bronquiolitis; en uno de estos estudios Reijonen utilizó adrenalina racémica, albuterol, cromoglicato de sodio y budenosina en el ataque agudo de bronquiolitis, como resultado observó mejoría de los síntomas y disminución del número de ataques de broncoespasmo (21).

Con los datos mencionados podemos sospechar, de manera

razonable, que los virus están directamente relacionados con la presencia de inflamación, espasmo muscular e hiperreactividad muscular, es decir con el asma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La bronquiolitis es una de las causas de hospitalización más frecuentes junto con otras enfermedades del aparato respiratorio, aunque tiene un curso benigno en más del 98 % de los casos, por el tipo de respuesta inflamatoria que desencadenan algunos de los virus que la causan, puede tener consecuencias importantes a largo plazo como hiperreactividad bronquial y sensibilización a alérgenos comunes. Los virus involucrados inician el proceso inflamatorio que se manifiesta con espasmo bronquial, por lo que pueden ser causantes indirectos de asma.

En años recientes se ha observado un incremento importante en el número de pacientes con asma (22-24), como consecuencia también aumentó el número de pacientes que requieren estudio y tratamiento en la consulta externa de las unidades médicas. Si se confirma la asociación entre bronquiolitis y asma se pueden planear estrategias de prevención para reducir este problema de salud, en particular modificando el tratamiento de la bronquiolitis para atenuar la respuesta inflamatoria.

Con base en lo anterior formulamos el siguiente cuestionamiento:

¿Existe una asociación causal entre el antecedente de haber padecido bronquiolitis en la lactancia y el desarrollo de asma durante la infancia?

HIPÓTESIS

Existe una asociación probablemente causal, entre el antecedente de bronquiolitis y el desarrollo de asma; ya que los cambios inflamatorios, celulares y humorales, inducidos por los virus causantes de la bronquiolitis siempre están presentes en el asma.

HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS

HIPÓTESIS NULA

El antecedente de bronquiolitis se encuentra con la misma frecuencia en niños asmáticos y no asmáticos, por lo que la bronquiolitis y el asma carecen de asociación.

HIPÓTESIS ALTERNA

El antecedente de bronquiolitis se encuentra con más frecuencia en niños asmáticos cuando se les compara con niños sin asma, por lo que se infiere que la bronquiolitis se asocia con el asma.

OBJETIVO

Determinar si existe asociación entre el antecedente de bronquiolitis y el desarrollo de asma en niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el estudio los 75 casos y 75 controles requeridos de acuerdo al tamaño de la muestra fueron obtenidos de forma aleatoria del total de pacientes que ingresaron al servicio de Neumología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del C.M.N. La Raza en el período comprendido de enero de 1998 a junio de 1999 con el diagnóstico de asma para los casos y otros diagnósticos para los controles

Se realizó una revisión cuidadosa de los expedientes clínicos obtenidos del archivo de la unidad tanto de los casos como de los controles seleccionados en búsqueda de las variables referidas, recabándose la información en las hojas de recolección de datos (ver anexo 1).

Se definió como asma a todo cuadro caracterizado por: a) Tos crónica desencadenada por ejercicio, alérgenos, humo de tabaco o frío, de predominio nocturno o matutino. b) Disnea (sensación de falta de aire). c) Opresión o dolor retroesternal y d) Sibilancias.

Se definió como bronquiolitis a todo cuadro clínico caracterizado por: a) Antecedente de uno o dos episodios de broncoespasmo antes de los dos años de edad y b) Encontrar descrito el antecedente de bronquiolitis como tal en el expediente clínico.

Para los casos los criterios de inclusión fueron: 1) Diagnóstico de asma al egreso del internamiento. 2) Edad de 2 a 16 años. Los criterios de no inclusión: 1) Expediente extraviado. 2) Cualquier tipo de cardiopatía, fibrosis quística, neumopatía crónica, displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar (así como cualquier otra causa suficiente para desencadenar un cuadro similar al asma o bronquiolitis). Criterios de eliminación: 1) Expediente incompleto, 2) Discordancia entre el diagnóstico de asma y los datos mínimos para su diagnóstico.

Para los controles los criterios de inclusión fueron: 1) Ausencia del diagnóstico de asma al egreso del internamiento. 2) Edad de 2 a 16 años. Criterios de no inclusión: 1) Expediente extraviado. Criterios de eliminación: 1) expediente incompleto. 2) Descripción de un cuadro clínico con los datos mínimos para el diagnóstico de asma.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

El tipo de estudio realizado fue de Casos y controles, observacional, retrospectivo, transversal, comparativo y de efecto a causa.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula estadística reportada por Sechlesselman (25) teniendo como parámetros los siguientes datos:

- | | |
|---|-------|
| 1.- Prevalencia de exposición al factor de riesgo | 15%. |
| 2.- Razón de momios que se consideró conveniente buscar | 3. |
| 3.- Nivel de significancia alfa | 0.05. |
| 4.- Nivel de significancia beta | 0.20. |

Con los datos señalados se determinó que el tamaño de la muestra suficiente para el estudio de la asociación era de 75 casos, tomando un control por cada caso.

La asociación entre las variables estudiadas fue medida con la prueba de razón de momios, además se utilizó la prueba de χ^2 para valorar la significancia estadística.

RESULTADOS

De acuerdo con el tamaño de la muestra fueron incluidos en el estudio 75 casos con edades de 2 a 16 años (promedio de 7.8 años). En cuanto al sexo se incluyeron a 50 hombres (66.6%) y 25 mujeres (33.4%).

Se tomaron 75 sujetos control, con edades de 2 a 16 años (promedio 7.6 años). En lo que se refirió al sexo 44 fueron hombres (58.6%) y 31 (41.3%) eran mujeres (tabla 1).

TABLA 1.

	CARACTERISTICAS DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO							
	EDAD(años)			PROMEDIO	HOMBRES	%	MUJERES	%
	2-5	6-10	11-16					
CASOS	19	38	18	7.8	50	66.6	25	33.4
CONTROLES	47	21	7	7.6	44	58.6	31	41.3

Se encontró que de los casos los 75 pacientes eran asmáticos, de estos 45 (60%) tuvieron antecedente de bronquiolitis y en 30 (40%) estuvo ausente (Fig.1), los episodios de bronquiolitis que padecieron

los pacientes estudiados fueron de uno en 13 sujetos, dos episodios en 8, y tres o más episodios en 24 sujetos (promedio 2.24 episodios) (Fig.2), el tiempo que transcurrió entre el primer episodio de bronquiolitis y el diagnóstico de asma fue de hasta 6 meses en 14 casos, de 7 meses a un año en 5 casos, de 13 a 18 meses en 8 casos y hasta 2 años en 18 casos (promedio 13.34 meses) (Fig. 3). Dentro de los antecedentes de atopia familiar se encontró positiva en 16 pacientes (21.3%) y negativa en los 59 restantes (78.7%) (Fig.4).

De acuerdo a lo reportado a nivel mundial en la literatura, el porcentaje (70%) de pacientes que presentan cuadros de sibilancias durante los tres primeros años después del evento de bronquiolitis fue muy similar al encontrado en nuestro estudio (60%), con la diferencia que nuestros pacientes si están catalogados como asmáticos y los primeros no, probablemente porque hasta el momento no existen publicaciones que confirmen con certeza la asociación entre ambos padecimientos provocando un cierto grado de incertidumbre para considerar a estos pacientes como asmáticos. Sin embargo cabría la posibilidad que en nuestro medio se tenga un sobre-diagnóstico de la bronquiolitis ya que no contamos con los medios de cultivo viral para el aislamiento del germen haciendo el diagnóstico solo por lo datos clínicos que presenta el paciente durante el cuadro agudo de la enfermedad.

En el grupo control ningún sujeto tuvo el diagnóstico de asma, documentándose el antecedente de bronquiolitis en 7 pacientes

(9.3%), y en los 68 pacientes restantes (90.66%) no se encontró el antecedente (Fig.1). Los episodios reportados de bronquiolitis fueron únicos en todos los casos del grupo control, además no se reportó en ningún caso el antecedente de atopia familiar.

Con el cálculo estadístico de las variables estudiadas se pudo determinar que en lo referente a la asociación entre el antecedente de haber padecido bronquiolitis como factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma la razón de momios encontrada fue de 14.57. Esto nos indica que existe 13.57 veces más la posibilidad de desarrollar asma si se tiene el antecedente de haber padecido bronquiolitis. El resultado de la prueba de χ^2 fue de 42.48, lo que con un grado de libertad resultó estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

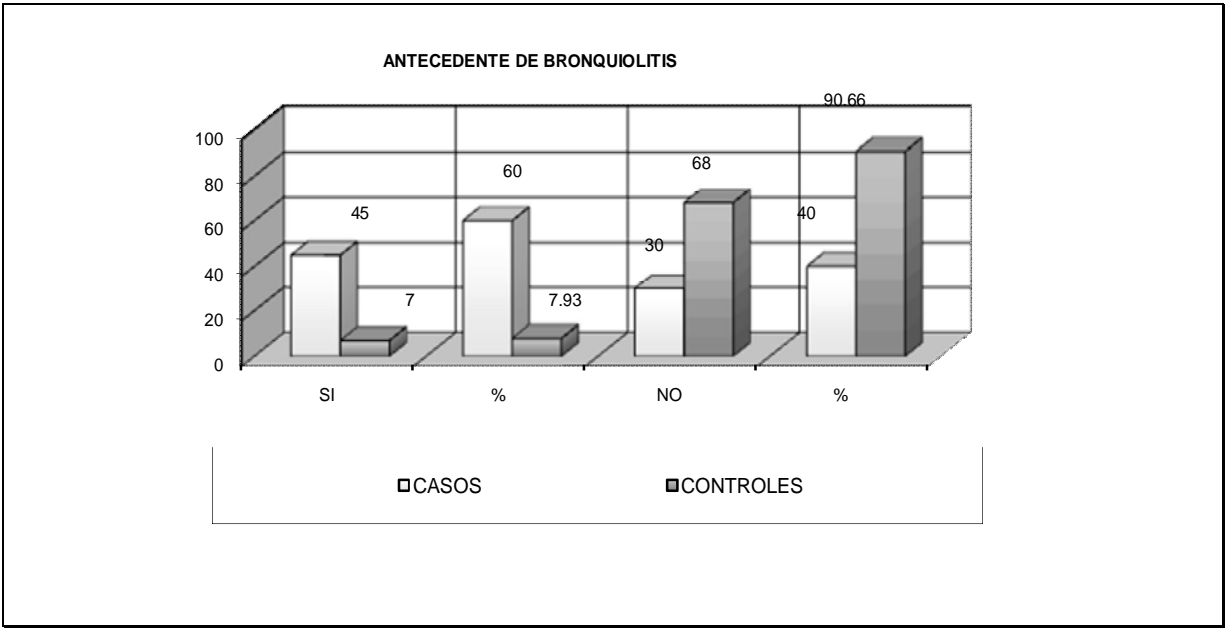


FIG.1.

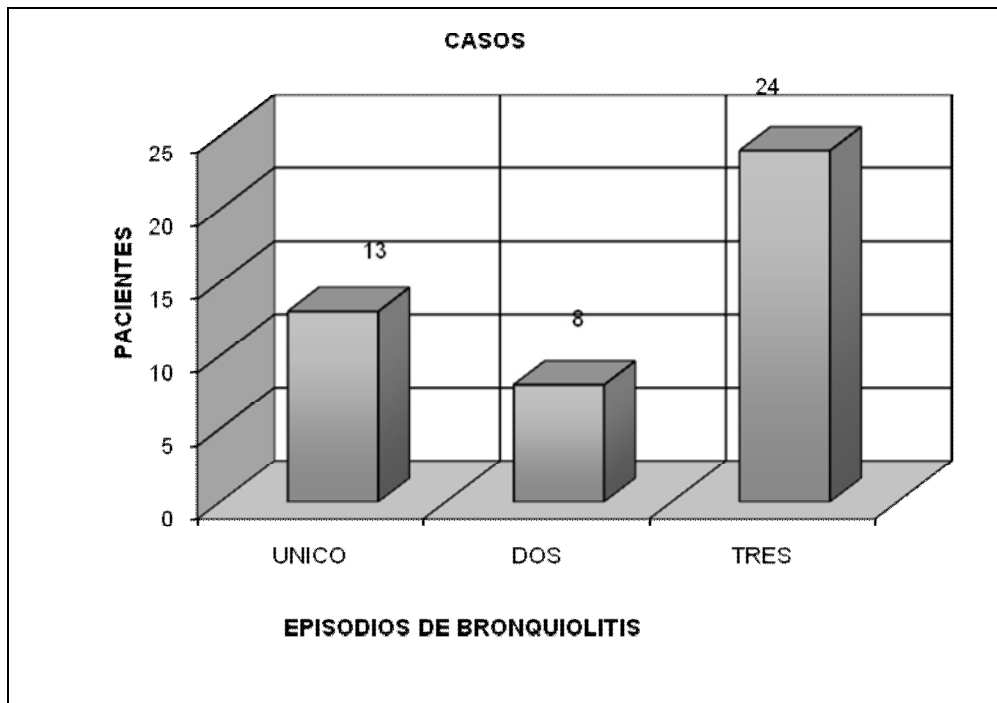


FIG.2.

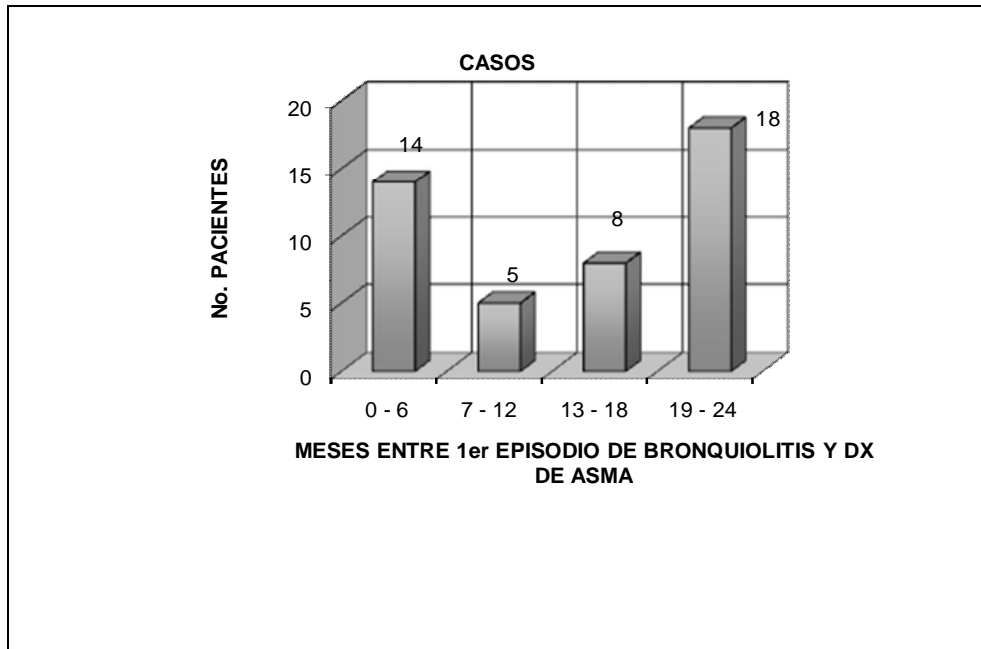


FIG. 3.

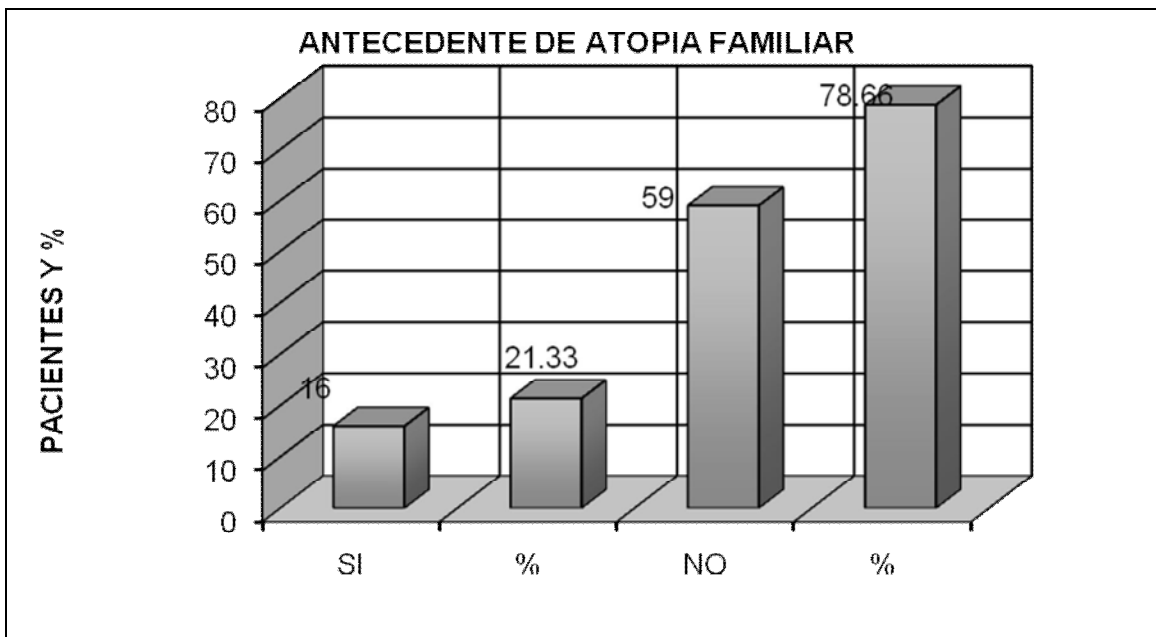


FIG.4.

CONCLUSIONES

Poder dar una definición de asma clara y que abarque todas las características del padecimiento es difícil, probablemente por que se trata de un padecimiento heterogéneo y multifactorial.

El asma es un padecimiento al que se le ha estudiado de forma muy amplia, sin embargo en la actualidad existen muchos aspectos aún poco conocidos, tal es el hecho de que haber padecido un proceso infeccioso viral de las vías aéreas inferiores como la bronquiolitis favorezca que un individuo desarrolle asma más fácilmente en comparación con aquellos sujetos que no tienen ese antecedente.

En este estudio se pudo determinar que haber padecido bronquiolitis durante la lactancia se asocia con el desarrollo de asma, teniendo un riesgo 13.57 veces mayor en relación con los sujetos que no tienen el antecedente, con una significancia estadísticamente mayor a la esperada ($p < 0.05$), por tal motivo podemos considerar que la bronquiolitis es un factor de riesgo para desarrollar asma.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos sería conveniente realizar un estudio prospectivo en el que se investigue la asociación del factor de riesgo (bronquiolitis) con el desarrollo de asma buscando el riesgo relativo.

Existen múltiples reportes en lo que se ha demostrado que la presencia de procesos infecciosos virales de las vías aéreas inferiores ocasionadas principalmente por el VSR favorece un estado de hiperreactividad e inflamación de las mismas, mediado a través del sistema inmunológico y que en presencia de algún estímulo determinado (frío, polvo, alérgenos, polen, etc.) pueden iniciar una respuesta de espasmo del músculo bronquial originando así un cuadro asmático (26-28).

En la actualidad se sabe que los esteroides pueden formar parte del manejo del paciente que presenta bronquiolitis aunado al tratamiento básico del padecimiento que hasta el momento se ha venido proporcionando, teniendo como principal objetivo disminuir el proceso inflamatorio que como se sabe es el mecanismo por el cual se provoca un daño en las vías aéreas inferiores favoreciendo la hiperreactividad y el desarrollo de asma (29).

Por mucho tiempo se creyó que el asma era una enfermedad obstructiva reversible pero es importante hacer notar que en la actualidad se sabe que el asma es un padecimiento que produce cambios histológicos de las vías aéreas como son la hipertrofia de las células musculares, hipertrofia de las glándulas mucosas, inflamación celular y reorganización de la matriz extracelular, procesos que son conocidos con el nombre de remodelación de las vías aéreas, y que de acuerdo al número y gravedad de los episodios el proceso de

remodelación es mayor produciendo de forma secundaria una enfermedad de tipo crónico restrictivo (30,31).

El estudio realizado fue retrospectivo buscando una asociación entre la bronquiolitis y el asma, pero resulta interesante poder realizar un estudio a futuro en el cual se utilice tanto los esteroides y broncodilatadores en los pacientes con bronquiolitis diagnosticada tanto por clínica como por el aislamiento viral con el propósito de poder comprobar la efectividad de los mismos.

COMENTARIO

El propósito principal que motivo la realización de este estudio fue el de crear una conciencia de la importancia que tiene el hecho de seguir en una fase de observación inicial y estudio posterior a todos los pacientes que presentan procesos infecciosos de tipo viral como la bronquiolitis para tratar de evitar el desarrollo de asma y sus complicaciones.

Por otro lado se recomienda que además del manejo general del paciente con bronquiolitis se agregue de manera definitiva el uso de esteroides con su efecto antiinflamatorio así como broncodilatadores ya que se cuenta en la actualidad con evidencias que demuestran su efectividad en el manejo de la enfermedad, evitando que el proceso inflamatorio deje un daño permanente en las vías aéreas inferiores con las consecuencias ya comentadas.

El futuro de la enfermedad es palpable, el uso de los esteroides y broncodilatadores podrán formar parte del manejo que se le proporciona a un paciente con bronquiolitis ya que hasta el momento todas las pruebas confirman su eficacia, además de esperar una disminución en la incidencia de asma.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after Bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1996 May; 150:512-517.
2. Merth I, Winter P, Zonderland H, Brand R, Quanjer P. Pulmonary function during the first year of life following acute viral Bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:689-94.
3. Everard M, Swarbrick A, Wraitham M, McIntyre J, Dunkley C, James P, Sewell H, Milner A. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. Arch Dis Child 1994; 71:428-432.
4. Welliver R, Wong D, Middleton, Jr E, Sun M, McCarthy N, Ogra P. Role of parainfluenza virus-specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection. J Pediatr 1982 December ;101 (6) :889-896.
5. Korppi M, Reijonen M, Pöysä L, Juntunen-Backman K. A 2- to 3-year outcome after Bronchiolitis. AJDC 1993 June; 147:628-631.
6. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I, Remes K. Serum eosinophil cationic protein as a

- predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:397-403.
7. Taussig L. Wheezing in infancy: When is it Asthma? *Pediatr Pulmonol* 1997; 16 Suppl:90-91.
 8. Kuikka L, Reijonen T, Remes K, Korpi M. Bronchial asthma after early childhood wheezing: a follow-up until 4.5-6 years of age. *Acta Paediatr* 1994; 83:744-748.
 9. Reijonen T, Korppi M. One year follow-up of young children hospitalized for wheezing: The influence of early anti-inflammatory therapy and risk factors for subsequent wheezing and asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:113-119.
 10. Korppi M, Kuikka L, Reijonen T, Remes K, Juntunen-Backman K, Launiala K. Bronchial asthma and hyperreactivity after early childhood bronchiolitis or pneumonia. *Arch Pediatr Adolesc Med*.1994 Oct ; 148:1079-1084.
 11. Dick EC, Inhorn SL. RHINOVIRUSES. In: Feigin RD, Cheery JD, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Vol. II. Philadelphia. W.B Saunders Company; 1992. p. 1505-1532.
 12. Folkerts G, Busse W, Nijkamp F, Sorkness R, Gern J. Virus-induced airway hyperresponsiveness and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1708-1720.
 13. Fraenkel D, Bardin P, Sanderson G, Lampe F, Johnston S, Holgate S. Lower airways inflammation during rhinovirus colds

in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:879-886.

14. Garofalo R, Kimpen J, Welliver R, Ogra P. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992; 120 (1):28-32.
15. Del Río NB, Zazueta AI, Sienna MJ, Moroni GJ. Hiperreactividad bronquial en pacientes con bronquiolitis. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1994 Diciembre; 51 (12): 770-775.
16. Hohlfeld J, Ahlf K, Enhorning G, Balke K, Erpenbeck V, Petschallies J, Hoymann H, Fabel H, Krug N. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1803-1809.
17. Dargaville P, South M, McDougall P. Surfactant abnormalities in infant with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996; 75:133-136.
18. Black PC. Bronchiolitis. In: Hilman BC. editors. *Pediatric Respiratory Disease Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993. p. 205-217.
19. Whol BM. Bronchiolitis. In: Chernick and Boat. Editors. *Disorders of the Respiratory tract in children*. Six ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1998. p. 473-485.
20. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and Immunoglobulin E antibodies after respiratory

syncytial virus bronchiolitis: A prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995 April; 95 (4):500-505.

21. Reijonen T, Korppi M, Pitkäkangas S. The Clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 June; 149:686-689.
22. Sienna MJ, Del Río NB, Baeza BM. Asma. *Salud Publica Mex* 1999 enero-febrero; 41 (1): 64-70.
23. Vargas M, Sienna MJ, Díaz MG, Olvera CR, De León GM y Grupo de Estudio del Asma en el Niño. Aspectos epidemiológicos del asma infantil en México. *Gac Med Mex* 1996; 132 (3): 255-265.
24. Evans R, 3d, Mullally DI, Wilson RW, et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984. *Chest* 1987; 91 Suppl: 65-74.
25. Schlesselman JJ. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Am J Epidemiol* 1974 June; 99 (6): 381-384.
26. Ehlenfield DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics* 2000 jan; 105 (1): 79-83.

27. Gelfand EW, editor. Respiratory virus infections and asthma. Proceedings of American Lung Association/American Thoracic Society International Conference; 1999 April 25-28; San Diego California, United States.
28. Chipps B, editor. Respiratory syncytial virus infection and asthma development. Proceedings of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 56th Annual Meeting; 2000 March 3-8; San Diego California, United States.
29. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic Corticosteroids in Infant Bronchiolitis: A Meta-analysis. Pediatrics 2000 April; 105 (4): 1-6.
30. Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY, White R, Godard P, Michel FB. Asthma: a disease remodeling the airways. Allergy 1992; 47: 3-11.
31. Tiddens H, Silverman M, Bush A. The role of inflammation in airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162 Suppl : 7-10.

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____.

AFILIACIÓN: _____.

VARIABLE INVESTIGADA	INDICADORES	Código
0) Grupo de estudio	1) Caso	1
	2) Control	2
1) Diagnóstico de asma	3) Presente	11
	4) Ausente	12
2) Antecedente de bronquiolitis	5) Presente	21
	6) Ausente	22
3) Sexo	7) Masculino	31
	8) Femenino	32
	9) Indeterminado	33
4) Edad	10) Menores de 5 años	41
	11) Más de 5 años pero menos de 10.	42
	12) Más de 10 años pero menos de 16.	43
5) Eliminados del estudio	13) Criterio de eliminación 1 de casos	51
	14) Criterio de eliminación 2 de casos	52
	15) Criterio de eliminación 1 de controles	53
	16) Criterio de eliminación 2 de controles	54
6) Episodios de bronquiolitis	17) Único	61
	18) Dos	62
	19) Tres	63
7) Intervalo bronquiolitis-asma	20) Hasta 6 meses	71
	21) Hasta un año	72
	22) Hasta 18 meses	73
	23) Hasta dos años	74
8) Antecedente familiar de atopia	24) Sí	81
	25) No	82