

Bronquiolitis y obstrucción bronquial recurrente: ¿es la eosinofilia un factor de riesgo?

C. Calvo Rey^a, M.L. García García^a y M.R. Albañil Ballesteros^b

^aServicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Madrid. ^bPediatra EAP. Centro de Salud Cuzco. Madrid.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 511-516)

Objetivos

Estudiar la evolución de los lactantes que presentaron un episodio de bronquiolitis y analizar los factores de riesgo para desarrollar broncoespasmo posteriormente, con especial atención a la presencia de eosinofilia en el episodio agudo.

Pacientes y métodos

Se estudiaron los niños menores de 2 años que precisaron ingreso hospitalario por bronquiolitis durante las temporadas 1990 a 1993. Se analizaron los valores de los eosinófilos durante el episodio agudo y los episodios respiratorios posteriores compatibles con obstrucción bronquial a corto plazo (antes de los 5 años de edad), a largo plazo (después de los 5 años de edad) y la ausencia de éstos. Se valoraron otros factores de riesgo (historia familiar de asma, tabaquismo pasivo, aislamiento de virus respiratorio sincitial [VRS]).

Resultados

Se estudiaron 170 pacientes (100 niños y 70 niñas) de $7,15 \pm 0,78$ años de edad que tuvieron un episodio de bronquiolitis aguda a la edad de $5,4 \pm 4,2$ meses. Desarrollaron episodios de obstrucción bronquial a corto plazo 113 pacientes (66,5%) y a largo plazo 60 pacientes (35,3%). En 56 casos la evolución fue normal.

El número de pacientes con eosinófilos $> 1\%$ resultó significativamente diferente entre los tres grupos de pacientes estudiados ($p = 0,029$). El porcentaje de eosinófilos $> 1\%$ en el momento del ingreso se asoció con episodios de obstrucción bronquial a corto plazo ($p = 0,013$). Los valores medios de eosinófilos fueron más elevados en los pacientes que desarrollaron estos episodios en algún momento de su evolución ($p = 0,028$). La historia familiar de asma se asoció con el desarrollo de episodios de obstrucción bronquial a largo plazo ($p = 0,033$).

Conclusiones

En la población estudiada la eosinofilia $> 1\%$ durante el episodio de bronquiolitis aguda en lactantes se asocia con

un mayor riesgo de presentar episodios de obstrucción bronquial en los primeros 5 años de la vida, así como la historia familiar de asma con el desarrollo de estos cuadros a largo plazo.

Palabras clave:

Bronquiolitis. Obstrucción bronquial. Asma. Eosinofilia. Lactantes.

BRONCHIOLITIS AND PERSISTENT WHEEZING. IS EOSINOPHILIA A RISK FACTOR?

Objectives

To investigate the final outcome of infants presenting an episode of bronchiolitis and to analyze the risk factors for the development of persistent wheezing, with special attention paid to the presence of eosinophilia during the acute episode.

Patients and methods

We studied all the children aged less than 2 years who required hospitalization for bronchiolitis between 1990 and 1993. Eosinophil values during the acute phase were collected. Clinical evolution and outcome were classified in three groups: short-term persistent wheezing (if resolved before the child reached the age of 5 years), long-term persistent wheezing (if the child remained symptomatic after the age of 5 years) and no wheezing. Other risk factors for asthma such as familial history, passive smoking and respiratory syncytial virus isolation were also studied.

Results

We analyzed 170 patients (100 boys and 70 girls) aged 7.15 ± 0.78 years who suffered an episode of acute bronchiolitis at the age of 5.4 ± 4.2 months. One hundred thirteen patients (66.5%) developed short-term persistent wheezing and 60 (35.3%) developed long-term persistent

Correspondencia: Dra. C. Calvo Rey.
Viento, 5, 5º A. Tres Cantos. 28760 Madrid.
Correo electrónico: ccalvo@mi.madridtel.es

Recibido en febrero de 2001.
Aceptado para su publicación en julio de 2001.

wheezing. Fifty-six patients presented no wheezing. The number of patients with eosinophils > 1% was significantly different in the three groups of patients ($p = 0.029$). A Eosinophil values of > 1% was associated with short-term persistent wheezing ($p = 0.013$). Mean eosinophil values were higher in patients who developed wheezing at some time during evolution ($p = 0.028$). A familial history of asthma was associated with the development of long-term persistent wheezing ($p = 0.033$).

Conclusions

In the population studied, eosinophil values of > 1% during an episode of acute bronchiolitis in infancy was associated with a higher risk of developing persistent wheezing in the first 5 years of life. A familial history of asthma was associated with a higher risk of developing long-term persistent wheezing.

Key words:

Bronchiolitis. Persistent wheezing. Asthma. Eosinophilia. Infants.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis, considerada como el primer episodio obstructivo de la pequeña vía respiratoria en niños menores de 2 años, es la infección más frecuente en los lactantes, afectando aproximadamente al 12% de ellos, y ocasionando la hospitalización del 1% de todos los niños en su primer año de vida¹ y según algunos autores, del 3,5% de los menores de 2 años². El agente responsable es, en la mayoría de los casos, el virus respiratorio sincitial (VRS) en época invernal, si bien otros agentes como el virus parainfluenza, influenza y adenovirus pueden estar implicados. Se considera que la bronquiolitis es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma, aunque existen dudas del papel que desempeña esta variable³⁻⁵. Otros factores de riesgo son el tabaquismo pasivo y los antecedentes de asma/atopia en familiares de primer grado. Recientemente, hay estudios que relacionan la presencia de eosinofilia en el primer episodio de bronquiolitis con el desarrollo posterior de asma^{3,6}. En los primeros años de la vida, es muy frecuente la presencia de episodios de sibilancias de repetición, por lo general asociados a procesos infecciosos virales. Pasados estos años, la mayoría de los niños presentan una evolución satisfactoria, excepto un grupo de éstos que presenta una prevalencia de asma doble a la población control⁷.

Se ha planteado un estudio con pacientes que presentaron un episodio de bronquiolitis que precisó ingreso hospitalario, para estudiar la evolución en el tiempo y analizar los factores de riesgo de episodios de obstrucción bronquial a largo plazo, con especial atención a la presencia de eosinofilia en el episodio agudo, como marcador de riesgo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población estudiada

Se trata en un estudio retrospectivo, descriptivo, por revisión de historias clínicas. Se han analizado las historias de los pacientes ingresados en el Hospital Severo Ochoa de Leganés (Madrid) con el diagnóstico de bronquiolitis aguda en las tres temporadas epidemiológicas comprendidas entre finales de 1990 y el primer semestre de 1993. Se han incluido en el estudio los niños mayores de un mes y menores de 2 años en el momento del diagnóstico. Se excluyeron los pacientes con enfermedades crónicas (broncodisplasias o cardiopatías), prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional o tratamiento previo con corticoides y se confirmó que en todos los casos se trataba del primer episodio de obstrucción de la pequeña vía respiratoria.

Se identificaron 236 niños que cumplían los criterios anteriores. Se intentó contacto telefónico con todos ellos, según los datos de filiación existentes en la base de datos del hospital. Los pacientes con los que no se pudo contactar, fueron objeto de una segunda búsqueda en la base de datos de Tarjeta Sanitaria del Insalud, para obtener una posible actualización telefónica. En total se logró establecer contacto con 170 pacientes, a los que se les preguntó sobre historia familiar de asma, tabaquismo pasivo y evolución de los niños. De la historia clínica de estos pacientes se recogieron la cifra de eosinófilos en el momento del ingreso por bronquiolitis (valor absoluto y porcentaje), la edad y el resultado del aspirado nasofaríngeo para antígeno de VRS o para otros virus.

Variables analizadas

Las variables analizadas se definieron de la siguiente manera:

1. *Bronquiolitis*. Primer episodio de disnea espiratoria de comienzo agudo asociado a signos previos de infección respiratoria viral como fiebre, tos o estornudos, con o sin signos de distrés respiratorio, neumonía o atopia (criterios de McConnochie)⁸ o presencia de hipoxia (saturación de oxígeno < 95% determinado por pulsioximetría) e hiperinsuflación en la radiografía de tórax en ausencia de broncospasmo en un niño de 1-24 meses de edad.

2. *Episodios de obstrucción bronquial a largo plazo*. Definida como niños con edad ≥ 6 años hasta 9 años, que han precisado tratamiento broncodilatador al menos una vez al año o que estén tratados con fármacos habituales del asma (glucocorticoides inhalados, cromonas, etc.).

3. *Episodios de obstrucción bronquial a corto plazo*. Definida como pacientes que precisaron tratamiento broncodilatador o profiláctico para el asma hasta los 6 años de edad.

4. *Eosinofilia en el episodio agudo.* Presencia de $\geq 1\%$ de eosinófilos en sangre periférica durante el ingreso de los pacientes, siguiendo la metodología de otros estudios similares⁶. Dado que los recién nacidos pueden presentar cifras diferentes de eosinófilos, en general más elevadas, se excluyeron del estudio los niños menores de 1 mes⁹. Se recogieron el número de eosinófilos en valor absoluto y en porcentaje.

5. *Historia familiar de asma.* Antecedente de un familiar de primer grado con necesidad de tratamiento broncodilatador.

6. *Exposición al tabaco.* Se consideró tabaquismo pasivo la exposición del niño al humo del tabaco por parte de alguno de los padres o de otro conviviente, tanto en el momento actual como en el episodio agudo. También se analizó el hábito tabáquico de las madres durante la gestación.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media aritmética y desviación estándar (DE) en el caso de variables cuantitativas y como porcentaje en el caso de variables cualitativas. Como medida de asociación se calculó la *odds ratio*, junto con su intervalo de confianza al 95%. Para la comparación de proporciones se utilizó el test de la chi cuadrado, y para la comparación de medias se utilizó la t de Student o la U de Mann-Whitney. Se ha realizado un análisis multivariante utilizando regresión logística e incluyendo en el modelo aquellas variables con nivel de significación $\leq 0,06$.

RESULTADOS

Descripción de la serie

Se estudió una cohorte de 170 pacientes, 100 niños (58,8%) y 70 niñas (41,2%) que presentaron un episodio de bronquiolitis antes de los 2 años. La edad media al ingreso fue de $5,4 \pm 4,2$ meses (límites, 1-20 meses), con una edad actual de $7,15 \pm 0,78$ años (límites, 6-9 años). Se detectó VRS en el aspirado nasofaríngeo de 93 niños (54,1%), la detección viral fue negativa en 63 niños (37,6%) y no se realizó la determinación en 14 casos (8,2%). La media de eosinófilos al ingreso fue $163,26 \pm 249,1/\mu\text{l}$ (límites, 0-1342/ μl), con un porcentaje medio de $1,33 \pm 1,99$ (límites, 0-11,9%).

De los 170 pacientes estudiados, 56 niños no presentaron síntomas posteriormente (32,9%), 113 (66,5%) desarrollaron episodios recurrentes de obstrucción bronquial a corto plazo y 60 (35,3%) a largo plazo. Sólo un paciente con episodios a largo plazo no había tenido episodios previos en los primeros 5 años de edad, por lo tanto, el 52% de los pacientes con obstrucción bronquial a corto plazo presentó también síntomas tardíos. Entre los factores de riesgo analizados, presentaban historia familiar de asma en primer grado el 32,1% de los niños (54 casos),

TABLA 1. Características generales de la serie

	Número de casos	Porcentaje
Número total	170	100
Varones	100	58,8
Niñas	70	41,2
Episodios de obstrucción bronquial		
A corto plazo (< 5 años)	113	66,5
A largo plazo (> 5 años)	60	35,3
Historia familiar de asma	54	32,1
Tabaquismo pasivo	142	83,8
Tabaco en el embarazo	78	45,9
Virus respiratorio sincitial positivo	93	54,1
Eosinófilos > 1%	67	39,4

estaban expuestos al humo del tabaco en el momento del episodio agudo el 83,8% y durante la gestación habían fumado el 45,9% de las madres (78 casos). Las características generales de la serie se describen en la tabla 1.

Análisis de los factores de riesgo en el total de pacientes

Valores absolutos de eosinófilos

Se observa que los pacientes que desarrollan episodios de obstrucción bronquial en cualquier momento de su evolución tuvieron una media de eosinófilos de $196,46 \pm 285/\mu\text{l}$, frente a $95,68 \pm 129/\mu\text{l}$ en los que nunca presentaron estos cuadros ($p = 0,028$). Los valores medios de eosinófilos resultan también significativamente diferentes entre los pacientes con episodios de obstrucción bronquial a corto plazo ($197 \pm 286/\mu\text{l}$) y los niños que no los desarrollaron posteriormente ($96,28 \pm 128,6/\mu\text{l}$) con $p = 0,038$. Analizados de forma específica los pacientes que desarrollaron enfermedad bronquial obstructiva a largo plazo, en comparación con el resto de los niños, no se encontró diferencia significativa en el número total de eosinófilos.

Porcentaje de eosinófilos

El número de pacientes con porcentaje de eosinófilos > 1% entre los niños que no desarrollaron episodios de obstrucción bronquial, los que desarrollaron estos cuadros a corto plazo y los que lo desarrollaron a largo plazo fue significativamente diferente ($p = 0,029$) (tabla 2). El 77,6% de los niños con eosinófilos $\geq 1\%$ en el momento del ingreso desarrollaron estos episodios a corto plazo, frente al 59,2% de los que tuvieron < 1% de eosinófilos ($p = 0,013$). Estas diferencias se mantienen si se analizan los pacientes con eosinófilos > 3,5% en el momento agudo ($p = 0,014$), siendo los porcentajes de 1,8, 11,1 y 18,6%, respectivamente, en los 3 grupos. En los pacientes que desarrollaron episodios de obstrucción bronquial a largo plazo, en comparación con el resto de los niños,

TABLA 2. Porcentaje de eosinófilos superior al 1 % en los diversos grupos de pacientes

Grupo de pacientes	Número	Porcentaje	OR (IC)*
Nunca desarrollan episodios de obstrucción bronquial (n = 56)	14	25	1
Episodios de obstrucción bronquial sólo a corto plazo (n = 113)	24	44	2,7 (1,14-6,48)
Episodios de obstrucción bronquial a largo plazo (n = 60)	28	47,5	2,4 (0,99-5,85)

*p = 0,029.

IC: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio.

no se encontró diferencia significativa en el porcentaje de eosinófilos en el episodio agudo. En la tabla 2 se expone la asociación entre la presencia de eosinofilia > 1 % y el desarrollo de estos episodios a corto o largo plazo.

El recuento de eosinófilos > 1 % en el episodio de bronquiolitis, presenta una sensibilidad (S) para estimar sibilancias a corto plazo del 46% y una especificidad (E) del 73,4% (valor predictivo positivo [VPP], 77,6%; valor pre-

dictivo negativo [VPN], 60,7%). Para estimar la aparición de episodios respiratorios compatibles con obstrucción bronquial a largo plazo los valores respectivos fueron de S = 48,3%, E = 65,4%; VPP = 43,3%, y VPN = 69,9%.

Otros factores de riesgo analizados

La historia familiar de asma se asoció significativamente con el desarrollo de episodios a largo plazo (42% en los asmáticos frente a 26% en el resto) (p = 0,033). Sin embargo, no se encontró relación entre antecedentes familiares y episodios a corto plazo. El resto de los factores de riesgo estudiados, tabaquismo pasivo, tabaquismo durante el embarazo, edad en el momento de la bronquiolitis e infección por VRS, no se asociaron aisladamente con el desarrollo de episodios de obstrucción bronquial ni a corto ni a largo plazo. Se analizó también la asociación o sumación de factores de riesgo, objetivándose una tendencia creciente a desarrollar episodios de obstrucción bronquial a corto y largo plazo según se suman factores, si bien no se obtuvo significación estadística (tabla 3). Así, en ausencia de factores de riesgo sólo el 33% de los niños desarrollan episodios obstructivos tanto a corto como a largo plazo. Con la presencia de 5 factores de riesgo se encontró el 71% con episodios a corto plazo y en el 42,9% a largo plazo.

Se realizó un análisis multivariante con los factores de riesgo que alcanzaron significación estadística de forma bivalente (eosinófilos > 1% e historia familiar de asma), con el que se confirmó que ambas variables influyen en el desarrollo de episodios tanto a largo como a corto plazo. En la tabla 4 se observa que para la obstrucción bronquial a corto plazo, la variable con mayor asociación es la eosinofilia > 1% (OR = 2,4) y para la obstrucción bronquial a largo plazo es la historia familiar (OR = 2,06).

TABLA 3. Porcentaje de pacientes que desarrollan episodios de obstrucción bronquial a corto y largo plazo según la asociación de factores de riesgo presentados (historia familiar, tabaquismo pasivo, tabaquismo embarazo, edad en el proceso agudo, eosinófilos y virus respiratorio sincitial positivo)

Número de factores riesgo	Número (%) de casos (n = 152)	Porcentaje de pacientes con episodios de obstrucción bronquial	
		A corto plazo (n = 101)	A largo plazo (n = 51)
0	3 (1,9)	33,3	33,3
1	13 (8,6)	61,5	30,8
2	40 (26,3)	62,5	25,0
3	45 (29,6)	62,5	33,3
4	36 (23,7)	77,8	38,9
5	14 (9,2)	71,4	42,9
6	1 (0,7)	100	100

No es posible realizar análisis estadístico de asociación de factores por el escaso número de pacientes existente.

TABLA 4. Análisis multivariante para la presencia de eosinófilos de más del 1 % y la historia familiar de asma en relación con el desarrollo de episodios de obstrucción bronquial a corto y largo plazo

Variable	Coficiente	OR	IC 95%
Modelo 1: obstrucción bronquial a corto plazo*			
Historia familiar	0,68	1,97	0,94-4,14
Eosinófilos > 1%	0,89	2,44	1,21-4,94
Modelo 2: obstrucción bronquial a largo plazo**			
Historia familiar	0,72	2,06	1,01-4,05
Eosinófilos > 1%	0,61	1,84	0,96-3,54

* $\chi^2 = 9,99$ (p = 0,0068)-2 LL = 206,06.

** $\chi^2 = 7,81$ (p = 0,02)-2 LL = 210,83.

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Análisis de los factores de riesgo en los pacientes VRS positivos y negativos

Se analizaron por separado los pacientes con aislamiento positivo y negativo para VRS en el episodio agudo. En los niños VRS positivos no se encontró asociación entre la presencia de eosinofilia (ni en porcentaje ni en valores absolutos) y el desarrollo posterior de episodios de obstrucción bronquial ni a corto ni a largo plazo. Sin embargo, en los niños VRS negativos en el episodio agudo, se objetivó una mayor frecuencia de eosinofilia

($\geq 1\%$) en aquellos que desarrollaron episodios bronquiales obstructivos a corto plazo (55% frente a 27% de los que no desarrollaron estos cuadros a corto plazo). Tampoco en este grupo se encontró relación entre eosinofilia y episodios obstructivos a largo plazo.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro trabajo ponen de manifiesto que la eosinofilia ($\geq 1\%$) en el momento agudo de la bronquiolitis del lactante se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar episodios respiratorios compatibles con obstrucción bronquial ($p = 0,028$), fundamentalmente en los primeros años de la vida ($p = 0,038$), lo que se denomina bronquitis sibilante recurrente, episodios recurrentes de sibilancias, asma del lactante, etc. Sin embargo, no se ha encontrado un mayor riesgo de desarrollar episodios de obstrucción bronquial a largo plazo en estos pacientes.

Otros factores de riesgo analizados, como son el tabaquismo gestacional, el tabaquismo pasivo posgestacional, la edad en el momento del episodio agudo o el aislamiento de VRS, no se asociaron aisladamente con el desarrollo ulterior de este proceso. Únicamente la historia familiar de asma se relacionó de forma significativa ($p = 0,033$) con la presencia de episodios bronquiales obstructivos a largo plazo.

Los estudios que valoran la importancia de la eosinofilia en el momento de la bronquiolitis y su capacidad para predecir asma son diversos y contradictorios^{6,10-14}, encontrándose en general relación entre eosinofilia y asma a largo plazo. Para Ehlenfield et al⁶, la eosinofilia ($\geq 1\%$) en el momento de la bronquiolitis se asocia con el desarrollo de asma por encima de 7 años y no por debajo de esa edad. Martínez et al¹⁰, obtienen resultados algo diferentes. Para ellos los pacientes que van a desarrollar episodios transitorios de obstrucción bronquial (sibilantes transitorios) presentan una eosinopenia en el momento de la bronquiolitis, respuesta similar a la que desarrollan los niños con catarro de vías altas, mientras que los pacientes que tienen sibilancias persistentes (> 6 años) no desarrollan eosinopenia en el momento de la bronquiolitis y mantienen sus cifras de eosinófilos similares a las de niños sanos de su edad. Considerando cifras más elevadas de eosinofilia ($> 3,5\%$), encuentran asociación en estos pacientes con episodios recurrentes de obstrucción bronquial a largo plazo. Para otros autores como Oymar et al^{11,12} y Koller et al¹³, la cifra de eosinófilos en el momento de la bronquiolitis, no es útil para detectar a los niños que presentarán episodios recurrentes de asma ni al año, ni a los 3 años. La causa de las diferencias entre los trabajos descritos puede ser múltiple. En primer lugar, existen diferencias metodológicas, tanto en el tiempo de seguimiento de los pacientes (oscila entre 1 y 8 años), como en la consideración de asma o sibilancias a largo plazo (oscila de 5 a 7 años) o a corto plazo (1 a 5 años). En nuestro trabajo se han considerado los 5 años de edad

como punto de corte entre obstrucción bronquial a corto y largo plazo, porque alrededor de esta edad suelen haber disminuido de forma significativa los episodios de sibilancias asociados a infecciones virales¹⁴⁻¹⁶. El número de pacientes seleccionados en los distintos estudios es también muy diferente, siendo mayor en el trabajo de Martínez (179 pacientes) y similar en número al nuestro (170 pacientes) y muy inferior en el resto de trabajos (25 a 43 pacientes). En dos estudios^{10,13} se establecen comparaciones con niños sanos. Un factor limitante de nuestro trabajo puede ser el número de pacientes perdidos en el seguimiento (27,3%), si bien es inferior al de otros estudios similares (58,7%)⁴. Borres et al¹⁷, en niños sanos de 3 meses, encuentra que la presencia de eosinofilia en sangre periférica se relaciona con desarrollo de atopia y asma en los primeros 18 meses de la vida, datos que parecen coincidentes con nuestros resultados.

En definitiva, parece prevalecer la idea de que los eosinófilos están involucrados en la patogenia del desarrollo del asma en los niños que han sufrido un episodio de bronquiolitis y parece que la eosinofilia en el momento agudo condiciona un peor pronóstico de estos pacientes que van a sufrir con alta probabilidad episodios repetidos de broncospasmo, sin poder afirmar con los datos disponibles, si a corto o a largo plazo. Posiblemente, los factores epidemiológicos o condicionantes locales o ambientales no bien conocidos puedan suponer una diferente evolución.

La evolución a episodios recurrentes de obstrucción bronquial de los pacientes con bronquiolitis puede estar influida por la presencia de diversos factores de riesgo. La infección por VRS es considerada por muchos autores como uno de los más importantes de desarrollar asma^{18,19}, pero esto no es compartido por otros estudios. Así, Larouche et al⁴ observan que el hecho de padecer una bronquiolitis incrementa el riesgo de asma pero con independencia de que sea positiva o negativa para el VRS. Reijonen et al¹⁹ encuentran que es más frecuente la aparición de asma en pacientes con bronquiolitis VRS negativa, considerando a estos pacientes como verdaderos asmáticos desde el inicio de sus vidas. En nuestra serie, tampoco el aislamiento del VRS se asocia con mayor incidencia de asma ni a corto ni a largo plazo. Algunos autores como Stein et al⁷, encuentran asociación entre VRS y asma hasta los 11 años, pero no hasta los 13 años. De nuevo factores ambientales locales podrían influir en estas diferencias.

Respecto a otros factores de riesgo como el tabaquismo pasivo, el tabaco durante la gestación y la historia familiar de asma también existe variedad de resultados. En un estudio publicado recientemente en España los episodios recurrentes de sibilancias se asocian, entre otros factores, con el tabaquismo de los padres y los antecedentes familiares de atopia²⁰. Otros autores en cambio^{3,5}, no encuentran relación entre estos antecedentes y el desarrollo posterior de asma, si bien no pueden descartarlo, en general, por el bajo número de pacientes incluidos en sus estudios.

Una cuestión destacable es la importancia de la suma- ción de factores de riesgo. Odelram et al²¹, estudian por separado diversos factores que aisladamente no tienen importancia significativa, pero la combinación de varios de ellos supone un aumento del riesgo de padecer atopía. En nuestro estudio, sólo la historia familiar de asma se asocia de forma significativa con episodios recurrentes de obstrucción bronquial a largo plazo ($p = 0,033$), pero la asociación de varios factores muestra una tendencia creciente en el porcentaje de pacientes que desarrollan episodios de sibilancias, tanto a corto como a largo plazo, aunque no es posible aplicar parámetros estadísticos por el pequeño número de pacientes que queda en alguno de los grupos. El análisis multivariante realizado confirma la importancia tanto de la eosinofilia superior al 1% como de la historia familiar de asma como factores predisponentes del desarrollo de obstrucción bronquial recurrente, posiblemente tanto a corto como a largo plazo. Es probable que con un número mayor de pacientes estudiados, ambas variables hubieran alcanzado relevancia estadística en los dos grupos. La baja sensibilidad y especificidad de la eosinofilia para estimar aparición de obstrucción bronquial recurrente en el futuro, seguramente constituyen un indicador de que otros factores, como se ha venido comentando, tienen una influencia considerable en el riesgo de padecer broncospasma tras un episodio inicial de bronquiolitis en la lactancia. Así, aunque variables como la prematuridad o la enfermedad neonatal previa se descartaron en nuestra cohorte, otros posibles factores de riesgo como la atopía o la lactancia materna no han sido controlados.

En resumen, puede señalarse que en nuestra población la eosinofilia (> 1%) durante el episodio de bronquiolitis en lactantes menores de 2 años se asocia con un mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes en los primeros 5 años de vida. En cambio, la aparición de sibilancias recurrentes a largo plazo se relaciona más con la historia familiar. Otros factores analizados como el tabaquismo pasivo, el tabaquismo en el embarazo, la edad o la infección por VRS no suponen aisladamente un mayor riesgo de presentar episodios recurrentes de obstrucción bronquial, aunque la asociación de varios de ellos puede empeorar el pronóstico de estos niños. Todos estos datos pueden ayudar a la hora de informar a los padres de los lactantes con bronquiolitis sobre la evolución a largo plazo de sus hijos. No obstante, se necesitan otros estudios para conocer los mecanismos implicados en el desarrollo del asma en la infancia.

Agradecimientos

A Teresa Sanz de la Unidad de Investigación del Área 9 por la realización del estudio estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986; 108: 635-646.

2. Bonillo A, Díez-Delgado J, Ortega, Infante P, Jiménez M, Batlles J, López J. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 527-532.

3. McConnochie KM, Roghman KJ. Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: new evidence. *Pediatrics* 1984; 74: 1-10.

4. Larouche V, Rivard G, Deschesnes F, Goulet R, Turcotte H, Boulet LP. Asthma and airway hyper-responsiveness in adults who required hospital admission for bronchiolitis in early childhood. *Respir Med* 2000; 94: 288-294.

5. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.

6. Ehlenfeldt DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics* 2000; 105: 79-83.

7. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Tausig LM. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.

8. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1983; 137: 11-13.

9. Weinberg AG, Rosenfeld CR, Manroe BL, Browne R. Neonatal blood cell count in health and disease. II. Values for lymphocytes, monocytes, and eosinophils. *J Pediatr* 1985; 106: 462-466.

10. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Tausig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 915-920.

11. Oymar K, Bjerknes R. Is serum eosinophil cationic protein in bronchiolitis a predictor of asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 204-207.

12. Oymar K, Elsayed S, Bjerknes R. Serum eosinophil cationic protein and interleukin-5 in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 180-186.

13. Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR, Weinländer G, Raderer J, Eichler I et al. High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 752-756.

14. Webb MSC, Henry RL, Milner AD, Stokes GM, Swarbrick AS. Continuing respiratory problems three and a half years after viral acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1064-1067.

15. Pullan C, Hey E. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J* 1982; 284: 1665-1669.

16. Martinez FD, Helms P. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J* 1998; 12: (Suppl 27): 3s-8s.

17. Borres MP, Odelram H, Irander K, Kjellman NI, Björkstén B. Peripheral blood eosinophilia in infants at 3 months of age is associated with subsequent development of atopic disease in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 694-698.

18. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG et al. Risk factors for acute wheezing infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-540.

19. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I et al. Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology* 1997; 23: 397-403.

20. Alba F, Alsina J. Estudio clínico-epidemiológico de las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias en menores de 2 años y factores de riesgo asociados. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 379-383.

21. Odelram H, Björkstén B, Leander E, Kjellman N. Predictors of atopy in newborn babies. *Allergy* 1995; 50: 585-592.