

Seguimiento de lactantes hospitalizados por bronquiolitis por virus respiratorio sincicial. Evolución clínica, respuesta de atopia inflamatoria y marcadores. Resultados preliminares

GUILLERMO ZEPEDA F.*, PATRICIA DÍAZ A.** , RICARDO PINTO M.* ,
ALDO GAGGERO B.*** y PAOLA UASAPUD E.****

Follow-up of infants hospitalized for bronchiolitis by respiratory syncytial virus. Clinical evolution, inflammatory response and markers of atopy. Preliminary results

Background: Respiratory syncytial virus infection (RSV) alone or associated to rhinovirus (RV) in the infant has been linked with more likelihood to develop asthma and atopy. **Aim:** Analyze clinical and immunological markers of patients with RSV or RV bronchiolitis that determine their evolution. **Patients and Methods:** We studied previously healthy infants hospitalized for bronchiolitis during the fall-winter period of 2009 and 2010. RSV and RV by qPCR, and proinflammatory interleukins (IL). IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β and IL-12, were determined in nasopharyngeal aspirate (NPA). A follow-up clinical, indoor pollution and immunological study was done at 4 or 5 years. Results are expressed in median and range. Mann-Whitney's test was used in the nonparametric statistical analysis. **Results:** Eight out of 22 patients (36%) are currently with recurrent wheezing (RW) in treatment with budesonide 400 μ g per day as a mean dose. In the IL assessment significant changes were detected only in IL-1 β that was increased and in IL-12 that was decreased in the RW group versus the non RW (NRW) group. There were not significant differences in both groups in age at hospitalization, infection severity, presence of personal or family atopy, co-infection with RSV and RV, presence of older siblings or indoor air pollution. **Conclusions:** The determination of IL-1 β and IL-12 in NPA for bronchiolitis could be an early marker of subsequent inflammation of the airway. Co-infection of RSV and RV does not get worse the clinical evolution. The group RW of preschool children had no further development of atopy than the NRW group. There could be other factors that contribute to the manifestation of bronchial inflammation in the RW group.

Key words: bronchiolitis, respiratory syncytial virus, rhinovirus, interleukins, follow up, recurrent wheezing, asthma.

Resumen

Introducción: Se ha relacionado la infección por Virus Respiratorio Sincicial (VRS) solo o asociado a Rinovirus (RV) en el periodo de lactante con mayor probabilidad de desarrollar atopia y asma. **Objetivo:** Analizar marcadores clínicos e inmunológicos de pacientes con bronquiolitis por VRS y/o RV que determinen su evolución. **Material y Método:** Lactantes previamente sanos hospitalizados por bronquiolitis, en el hospital Roberto del Río en el periodo de otoño-invierno de 2009 y 2010. Se determinó en aspirado nasofaríngeo (ANF) VRS y RV por qPCR, e interleuquinas (IL) proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β e IL-12). Seguimiento clínico y estudio inmunológico a los 4 o 5 años. Los resultados se expresan en medianas y rango. Análisis estadístico no paramétrico con test de Mann-Whitney.

* Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Campus Norte, Universidad de Chile. Hospital Roberto del Río.

** Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

*** Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

**** Médico-Cirujano. Centro de Salud Familiar Agustín Cruz Melo.

Resultados: 22 pacientes seguidos hasta ahora, 8 (36%) son actualmente sibilantes recurrentes (SR) en tratamiento con budesonida dosis mediana de 400 µg/día. De las ILs evaluadas sólo la elevación de la IL-1β y la disminución de la IL-12 se objetivaron con diferencias significativas en el grupo de SR versus el grupo No SR. No hubo diferencias significativas en estos dos grupos en edad de hospitalización, gravedad de la infección, presencia de atopia personal o familiar, coinfección de VRS y RV, presencia de hermanos mayores ni contaminación intradomiciliaria. **Conclusiones:** La determinación de IL-1β y de IL-12 en ANF durante la bronquiolitis podría ser un marcador precoz de inflamación posterior de la vía aérea. La co-infección de VRS y RV no empeora la evolución clínica. Este grupo de preescolares SR no tiene mayor desarrollo de atopia que los no SR. En este grupo de SR podrían existir otros factores que ayuden a contribuir a la manifestación de inflamación bronquial.

Palabras clave: Bronquiolitis, virus respiratorio sincicial, rinovirus, interleukinas, seguimiento, sibilancias recurrentes, asma.

Introducción

Según el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de Chile en su último registro que data del año 2011 la principal causa de hospitalización en los menores de 10 años es la infección respiratoria aguda baja representando el 31,4% del total de hospitalizaciones¹, siendo las causas virales y especialmente el virus respiratorio sincicial (VRS) el agente más frecuentemente involucrado². Esta realidad es similar a otros países, en los cuales el uso de técnicas moleculares permite identificar la mayoría de los agentes patógenos virales involucrados en bronquiolitis siendo los principales el VRS y el rinovirus (RV)^{3,4}.

Estos dos virus causantes de bronquiolitis en el período de lactante, se han asociado con atopia y/o asma en etapas posteriores en cohortes de alto riesgo de asma o determinados por su gravedad clínica^{3,5,6}. Aún no están claros los mecanismos etiopatogénicos que traducen estas asociaciones.

Considerando estos antecedentes, el objetivo de nuestro estudio es evaluar marcadores clínicos e inmunológicos de pacientes con bronquiolitis por VRS y/o RV que determinen su evolución y de esta manera poder identificar pacientes que pudieran tener riesgo de sufrir de asma y/o sibilancias recurrentes en etapas posteriores.

Metodología

Pacientes

Se reclutaron pacientes menores de un año internados en el Hospital Roberto del Río por bronquiolitis por VRS detectados por inmunofluorescencia indirecta (IFI) durante los meses de otoño e invierno de los años 2009 y 2010. Cabe destacar, que este estudio continúa con el seguimiento y que se ingresaron nuevos pacientes hasta el año 2013, es decir, 5 años seguidos (des-

de 2009 a 2013) y que para fines de este trabajo sólo se incluyeron los pacientes que ya hubieran cumplido 4 o 5 años de vida. Se excluyeron los menores de 1 mes, comorbilidad importante, antecedente de prematuridad y uso de corticoides previos, en cualquiera de sus vías de administración. El estudio fue aprobado por los comités de ética del Servicio de Salud Metropolitano Norte y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Los padres firmaron el consentimiento informado para que sus hijos pudieran ingresar al estudio.

Para realizar el seguimiento, se contactó a los pacientes por vía telefónica y/o visita domiciliaria durante el primer semestre del año 2014 y se les citó para que asistieran al Hospital Roberto del Río para proseguir con el estudio.

Las muestras de sangre y de aspirado nasofaríngeo (ANF) de los pacientes se obtuvieron al ingreso del estudio (hospitalización) y en el seguimiento realizado a los 4 o 5 años.

Datos de hospitalización

Obtuvimos de la ficha clínica y de la evaluación hospitalaria los siguientes datos: edad, sexo, días de hospitalización, días de oxígeno, requerimiento máximo de oxígeno, tipo de virus detectado, signos de atopia detectados al ingreso, número de hermanos, antecedente familiar de asma, dermatitis atópica o rinitis alérgica, asistencia a sala cuna, tabaquismo familiar y tipo de calefacción. El registro se realizó mediante una planilla Excel.

Aspirado nasofaríngeo

Con una sonda *Intube* de 8 Fr de diámetro se aspiró la secreción nasofaríngea y se colocó en 3 ml de solución salina en un recipiente refrigerado para su traslado al laboratorio de virología. Una vez agitada y homogeneizada la muestra se fraccionó para realizar el estudio virológico. El sobrenadante se guardó a -80°C para cuantificar citoquinas.

Estudio virológico

Se estudió la presencia de VRS y RV por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real (qPCR).

Cuantificación de citoquinas

La concentración de citoquinas en el ANF fue determinada usando un kit de CBA “Cytokine Beads Assay” (BD Biosciences) de acuerdo al protocolo indicado por el fabricante. Evaluamos las concentraciones de: IL-6, IL-8, TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), IL-1 β e IL-12 mediante citómetro de flujo (FAST Can to II con software DIVA).

Entrevista de seguimiento

Se elaboró una pauta de entrevista para evaluar la evolución de los pacientes consignando los siguientes datos: diagnóstico de asma o SBO recurrente realizado por un médico, controles periódicos en consultorio y/o hospital por cuadros bronquiales repetidos, uso de corticoides inhalatorios permanentes, diagnóstico médico de rinitis alérgica y/o dermatitis atópica, respiración bucal o roncopatía, uso de prednisona indicado por un médico, silbidos al pecho, tabaquismo familiar, tipo de calefacción, número de hermanos y asistencia a jardín infantil y/o colegio.

Muestra de sangre

Se obtuvo 5 ml de sangre la que se heparinizó y se le extrajo el plasma para cuantificar IgE total.

Prick test

A los niños que se les realizó el seguimiento se les practicó un *prick test* en la cara anterior del antebrazo solicitándose la suspensión de la administración de antihistamínicos 7 días antes en caso de estar recibiendo este tipo de tratamiento. Este procedimiento lo realizó una tecnóloga- médico o técnico en enfermería ambas entrenadas en esta técnica. Se utilizaron los siguientes alérgenos inhalatorios: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, mezcla de epitelio de animales (perro, gato, caballo), mezcla de hongos (*Alternaria alternata*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus oryzae*, *Cladosporium sphaerospermum*, *Chrysogenum*), mezcla de pólenes de malezas (ligustrina, acedera, diente de león), de pastos (ballica, poa, festuca), de árboles (plátano oriental, álamo, abedul, arce) y *Aspergillus fumigatus*. Siguiendo las recomendaciones internacionales el control positivo se realizó con histamina 10 mg/ml y el control negativo con solución salina, la lectura del examen se realizó a los 15 min de realizado éste y fueron consideradas como resultado

positivo las pápulas mayores o iguales a 3 mm de diámetro⁷.

IgE total

De la muestra de sangre se extrajo plasma para la determinación de IgE total mediante la prueba VIDAS® usando la técnica ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*).

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como números absolutos, promedios o medianas y rangos según se explicita en el texto y se analizaron aplicando el test no paramétrico de Mann-Whitney. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Resultados

Del total de 22 pacientes seguidos hasta ahora (niños que han cumplido 4 o 5 años de vida), 15 son hombres y actualmente 8 (36%) son sibilantes recurrentes (SR) y 14 son no sibilantes recurrentes (NSR). De los SR, 6 de ellos se encuentran recibiendo tratamiento con budesonida inhalatoria 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ como promedio con un rango de 200 a 600 $\mu\text{g}/\text{día}$.

A continuación se detallarán los resultados según hospitalización o seguimiento:

1. Resultados durante hospitalización (Tabla 1)

La edad de hospitalización y por ende, de ingreso al estudio, fue de 4,0 meses en promedio con un rango de 1 a 9 meses para la serie SR versus 4,5 meses con un rango de 1 a 10 meses para la serie NSR.

La gravedad clínica determinada por los días de hospitalización, días de oxígeno terapia y máximo flujo de oxígeno (L/min) fue similar en ambos grupos.

Los signos clínicos de atopia personal (dermatitis atópica y/o alergia alimentaria y/o rinitis alérgica) no se registraron en ningún paciente del grupo SR versus un paciente en el grupo NSR que presentaba criterios clínicos de dermatitis atópica.

La historia familiar de atopia (asma y/o rinitis alérgica y/o dermatitis atópica) se registró en 5 pacientes del grupo SR versus 4 pacientes del grupo NSR.

La presencia de hermanos mayores se registró en 4 pacientes del grupo de SR versus 7 pacientes del grupo de NSR.

La contaminación intradomiciliaria en relación a tabaquismo familiar y calefacción por combustión (leña y/o brasero y/o estufa a parafina y/o estufa a gas) estuvo presente en el grupo de

SR en 6 y 6 pacientes respectivamente, mientras que en el grupo NSR estuvo presente en 8 y 10 pacientes. Se destaca el alto nivel de tabaquismo en ambos grupos, del total de pacientes 64% (14/22) fumaba por lo menos un integrante de la familia, siendo el más frecuente el padre con un 71% (10/14).

Del estudio viral destaca la presencia de VRS como único agente en 13 casos, 5 casos de SR *versus* 8 de NSR. La co-infección por VRS y rinovirus destaca en 9 pacientes, siendo en 3 de los SR *versus* 6 de los NSR.

De todas las citoquinas estudiadas (IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β e IL-12) sólo las IL-1 β y la IL 12, con elevación y disminución respectivamente, mostraron una diferencia estadísticamente significativamente en el grupo SR *versus* el grupo NSR.

2. Resultados durante el seguimiento (Tabla 2)

La edad promedio de los pacientes durante el seguimiento correspondió a 4,7 años para la serie SR *versus* 4,8 años para la serie NSR.

La presencia de hermanos en el grupo de SR se

Tabla 1. Características clínicas e inmunológicas durante su hospitalización de los pacientes que evolucionaron con y sin sibilancias recurrentes

	Sibilantes recurrentes (n = 8)	No sibilantes recurrentes (n = 14)	p
Género	3 ♂ 5 ♀	12 ♂ 2 ♀	
Edad hospitalización (meses)*	4,0 (1-9)	4,5 (1-10)	NS
Hospitalización (días)*	6,4 (2-12)	5,9 (3-12)	NS
Oxigenoterapia (días)*	4,6 (0-8)	3,7 (0-10)	NS
Flujo máximo O ₂ (L/min)*	1 (0-2)	1 (0-2)	NS
Signos de atopia personal**	0	1	NS
Atopia familiar**	5	4	NS
Hermanos**	4	7	NS
Tabaquismo**	6	8	NS
Calefacción por combustión**	6	10	NS
VRS (único)**	5	8	NS
VRS + RV**	3	6	NS
IL -1 β pg/ml (ANF)***	1.447 (107-8.500)	107 (1,4-3.217)	< 0,04
IL -12 pg/ml (ANF)***	0,0 (0-3,5)	3,5 (0-20,7)	< 0,04

*Datos expresados como promedios y rangos mínimo y máximo. **Datos expresados como números absolutos. ***Datos expresados como medianas y rangos mínimo y máximo. ANF: aspirado naso-faríngeo.

Tabla 2. Características demográficas e inmunológicas y contaminación intradomiciliaria al seguimiento a 4 o 5 años de los 22 pacientes estudiados

	Sibilantes recurrentes (n = 8)	No Sibilantes recurrentes (n = 14)	p
Edad (años)*	4,7	4,8	
Hermanos (n)**	5 (63%)	8 (57%)	NS
Tabaquismo familiar**	6 (75%)	10 (71%)	NS
Calefacción por combustión	5 (63%)	7 (50%)	NS
Atopia familiar**	5 (63%)	4 (29%)	NS
Atopia paciente**	5 (63%)	3 (21%)	NS
Prick test positivos**	3 (38%)	6 (43%)	NS
IgE total UI/ml ***	28 (4-521)	36 (1-769)	NS

*Datos expresados como promedio. **Datos expresados como número absoluto. ***Datos expresados como mediana y rangos mínimo y máximo.

objetivo en 5 pacientes (63%) y en el grupo NSR en 8 pacientes (57%).

La contaminación intradomiciliar evaluada como tabaquismo familiar y uso de calefacción por combustión no detectó diferencias significativas en ambos grupos.

La atopia familiar se mantuvo en los mismos valores que durante la hospitalización, ya que, con la llegada de nuevos hermanos no hubo aumento de estos valores.

La atopia personal objetivada con *prick test* positivo para inhalantes no se encontró diferencia entre el grupo de SR *versus* el grupo NSR.

Los niveles de IgE total no evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Discusión

Se ha relacionado tanto a la bronquiolitis causada por VRS como a la causada por RV con la probabilidad de desarrollar asma y/o sibilancias recurrentes en etapas posteriores en diferentes cohortes, tanto con pacientes seguidos desde el nacimiento con niños de alto riesgo de asma debido a la presencia de atopia en al menos uno de los padres^{6,8} como en cohortes determinadas por la gravedad de la infección inicial debido al criterio de selección de bronquiolitis hospitalizada^{4,5}. En nuestros pacientes seguidos por 4 o 5 años no apreciamos un aumento significativo del riesgo de ser asmático y/o sibilante recurrente en relación a la presencia de co-infección VRS-RV. Este punto es discordante a lo relatado previamente en que se describe un *odds ratio* (razón de disparidad) OD = 10 de ser asmático a los 6 años en una cohorte de alto riesgo al presentar una co-infección VRS-RV antes de los 3 años³. Probablemente el hecho que nuestros pacientes no tengan historia de atopia personal ni familiar explicaría en parte esta diferencia, ya que, se ha relacionado a la presencia de atopia previa a la infección por RV como un factor de riesgo para desarrollar asma en etapas posteriores^{8,9}. Este punto cobra mayor importancia al reconocer que el asma atópico es el tipo de asma más frecuente tal como se relata en datos nacionales¹⁰ como internacionales¹¹ y que se ha comunicado la importancia de buscar marcadores tempranos de atopia para identificar los niños sibilantes que tendrán más riesgo de presentar asma persistente¹². El VRS por su parte se ha postulado que tendría dentro de su etiopatogenia una mayor probabilidad de desarrollar sibilancias recurrentes y/o asma por mecanismos diferentes de la atopia¹³.

Un punto importante es que debido al cri-

terio de inclusión principal de nuestro trabajo (bronquiolitis por VRS determinada por IFI) no tuvimos RV como agente etiológico único, pero llama la atención el porcentaje de co-infección con ambos agentes (41% del total), no quedando claro el rol en el cuadro agudo del rinovirus, por lo que este hecho se debe tomar con cautela, ya que, se ha demostrado la presencia de rinovirus inclusive en población asintomática⁶. Más aún, en este trabajo aún no se había serotificado el tipo de rinovirus, ya que, se ha implicado el rinovirus C como probablemente más patogénico en comparación a las otras especies¹⁴.

Previamente habíamos demostrado que las ILs proinflamatorias en ANF y el cortisol plasmático se correlacionaban directamente con la gravedad de la bronquiolitis por VRS^{15,16} y que durante esta enfermedad se evidenciaba un aumento del receptor β de glucocorticoides el cual es inactivo a la acción de los corticoides¹⁷. Ahora bien, durante nuestro seguimiento evidenciamos que sólo la elevación de IL-1 β y la disminución de IL-12 tomadas durante el episodio de bronquiolitis fueron consistentes con una mayor probabilidad de asociación con sibilancias recurrentes a la edad de 4 o 5 años con independencia de la gravedad de la infección, de la contaminación intradomiciliar, presencia de atopia personal o familiar, entre otros factores, por lo que podrían ser considerados como marcadores precoces de inflamación posterior de la vía aérea. De esta manera, aun cuando el número de pacientes es pequeño y los cambios que puedan experimentar estos marcadores en el tiempo pueden modificar estos resultados, es importante considerarlos como eventuales marcadores biológicos, ya que, están determinados genéticamente e indicarían una forma de respuesta inflamatoria. Así, dentro de los índices predictivos que evalúan diferentes marcadores para asma en lactantes y/o preescolares se ha sabido que tienen mejor valor predictivo negativo que positivo¹⁸, por lo cual agregar otros elementos como por ejemplo, citoquinas proinflamatorias al ingreso a un paciente con bronquiolitis hospitalizado, nos podría orientar acerca de qué pacientes tuvieran más probabilidad de seguir con sibilancias recurrentes en el período preescolar. En relación a este punto se destaca la realización rutinaria en algunos centros europeos de la determinación de interleukinas para la toma de decisiones clínicas en un marco clínico habitual y no sólo a nivel de investigación.

El alto nivel de contaminación intradomiciliar al cual son sometidos nuestros pacientes, manifestado tanto como calefacción con métodos de combustión interna como de tabaquismo

familiar, es sumamente importante en el sentido de que se ha visto una mayor probabilidad de presentar asma en la vida adulta en los adultos con tabaquismo activo que habían presentado una infección respiratoria baja por VRS en la infancia¹⁹.

Dentro de las limitaciones de este estudio hay que señalar que se trata de una cohorte que discrimina por la gravedad del paciente ya que, al ingreso todos estaban hospitalizados por bronquiolitis. Otras limitaciones son el número pequeño de pacientes actualmente evaluados y no haber serotificado los pacientes con rinovirus.

Dentro de sus ventajas podemos destacar que es un estudio con seguimiento prolongado de los pacientes de nuestro país y que actualmente sigue en desarrollo, por lo cual, el número de pacientes finalmente estudiados será mayor al presentado en esta comunicación. Otras ventajas son: a) que no se discriminó previo a la hospitalización por lo que no tenemos el sesgo de que nuestros resultados sean sólo aplicables a población con alto riesgo de ser asmáticos; y b) utilizar tanto biología molecular para evaluación de agentes virales como tecnología avanzada para determinar citoquinas.

En resumen, se presentan los resultados preliminares de un estudio que está en marcha y que evalúa un seguimiento de 4 a 5 años de pacientes hospitalizados por bronquiolitis que determina que la elevación de IL-1 β y la disminución de IL-12 tomadas del ANF durante el episodio agudo fueron los únicos de los biomarcadores evaluados en que se observó una asociación con la presencia de sibilancias recurrentes en el período preescolar.

Agradecimientos

Estudio financiado por proyecto Fondecyt 1120411.

Bibliografía

- 1.- MINISTERIO DE SALUD. Departamento de Estadística e Información de Salud. Egresos hospitalarios 2011. Disponible en: http://intradeis.minsal.cl/egresoshospitalarios/menu_publica_nueva/menu_publica_nueva.htm (Consultado en marzo de 2015).
- 2.- MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en menores de 5 años. Santiago: Minsal, 2013.
- 3.- JACKSON D J, GANGNON R E, EVANS M D, ROBERG K A, ANDERSON E L, PAPPAS T E, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667-72.
- 4.- TAKEYAMA A, HASHIMOTO K, SATO M, SATO T, TOMITA Y, MAEDA R, et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 959-66.
- 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: 1501-7.
- 6.- KUSEL M M, DE KLERK N H, KEBADZE T, VOHMA V, HOLT P G, JOHNSTON S L, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1105-10.
- 7.- BOUSQUET J, HEINZERLING L, BACHERT C, PAPAPOPOULOS N G, BOUSQUET P J, BURNEY P G, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18-24.
- 8.- JACKSON D J, EVANS M D, GANGNON R E, TISLER C J, PAPPAS T E, LEE W M, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 281-5.
- 9.- SAGLANI S. Viral infections and the development of asthma in children. *Therapeutic Adv Infect Dis* 2013; 1: 139-50.
- 10.- CASTRO-RODRÍGUEZ J A, RAMÍREZ A M, TOCHE P, PAVON D, PÉREZ M A, GIRARDI G, et al. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 239-44.
- 11.- ARBES S J JR, GERGEN P J, VAUGHN B, ZELDIN D C. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1139-45.
- 12.- SLY P D, BONER A L, BJÖRKSTEN B, BUSH A, CUSTOVIC A, EIGENMANN P A, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100-6.
- 13.- OKAYAMA Y. Cellular and humoral immunity of virus-induced asthma. *Front Microbiol* 2013; 4: 1-7.
- 14.- COX D W, LE SOUËF P N. Rhinovirus and developing lung. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 268-74.
- 15.- DÍAZ P V, GAGGERO A A, PINTO R A, MAMANI R, UASAPUD P A, BONO M R. Aumento de interleuquinas proinflamatorias y de cortisol plasmático en bronquiolitis por virus respiratorio sincicial: relación con la gravedad de la infección. *Rev Med Chile* 2013; 141: 574-81.
- 16.- PINTO R A, ARREDONDO S M, BONO M R, GA-

- GGERO A A, DÍAZ P V. T Helper 1/T Helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics* 2006; 117: 878-86.
- 17.- DÍAZ P V, PINTO R A, MAMANI R, UASAPUD P A, BONO M R, GAGGERO A A, et al. Increased expression of the glucocorticoid receptor β in infants with RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2012; 130: 804-11.
- 18.- CASTRO-RODRÍGUEZ J A, HOLBERG C J, WRIGHT A L, MARTÍNEZ F D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
- 19.- VORAPHANI N, STERN D A, WRIGHT A L, GUERRA S, MORGAN W J, MARTÍNEZ F D. Risk of Current Asthma among Adult Smokers with Respiratory Syncytial Virus Illnesses in Early Life. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 392-8.

Correspondencia a:
Dr. Guillermo Zepeda F.
Profesor Asistente
Depto. de Pediatría y Cirugía Infantil,
Facultad de Medicina, Campus Norte,
Universidad de Chile.
Hospital Roberto del Río. Santiago de Chile.
Email: gezepeda@med.uchile.cl