

TRABAJOS ORIGINALES

Asociación entre virus respiratorios y la exacerbación de asma en niños. Trujillo-Perú

Association between respiratory virus and asthma exacerbation in children. Trujillo-Perú

Cecilia V. Romero Goicochea ¹, Santiago Benites Castillo ², Milciades Chávez Castillo ³

RESUMEN

Objetivo: Los virus respiratorios son la principal causa de morbilidad en niños y el asma que afecta a todos los grupos de edad constituye el objetivo de diversas intervenciones clínicas y de salud pública. El objetivo de la investigación fue determinar si existe asociación entre virus respiratorios y la exacerbación del asma en niños menores de 14 años atendidos en el Hospital Florencia de Mora, Trujillo, Perú.

Material y métodos: Se estudió 167 secreciones nasofaríngeas de niños con asma. El estudio virológico comprendió la detección de virus respiratorios con el sistema inmunocromatográfico Coris BioConcept-Bélgica, detectándose virus sincicial respiratorio, adenovirus, influenza virus A y B. Para el estudio de la exacerbación de asma se midió el flujo espiratorio pico basal y el puntaje de Bierman y Pierson modificado por Tal.

Resultados: El virus con mayor frecuencia fue el de influenza A en un 46.7%, seguido de influenza B con 19.2%. Se observó que la exacerbación más importante fue la de tipo leve en ambos sexos. La presencia de sibilancias fue el síntoma más frecuente (100%), seguido de fiebre (97.0%) y cefalea (95.8%).

Conclusiones: Se determinó que existe asociación entre la presencia de virus respiratorios y la exacerbación del asma, siendo los virus influenza los de presentación más frecuente.

Palabras clave: Virus respiratorios, exacerbación asmática.

ABSTRACT

Objective: The respiratory viruses are the main cause of morbidity in children and asthma is a very common chronic disease that affects all the groups of age and is the objective of diverse clinical interventions and public health. The objective of the present investigation was to determine the association between the virus respiratory and the exacerbation of asthma in children under 14 years, taken care of at Florencia de Mora Hospital, Trujillo, Perú.

Material and methods: We studied 167 nasopharyngeal secretions of children with asthma. The virology study included the respiratory

and the Bierman-Pierson score.

Results: The virus most frequently found were influenza A in 46, 7%, followed by influenza B with 19, 2%. It was observed that the most important exacerbation was the light in both sexes. The whistling was the most important symptom (100%); follow by fever (97%), headache (95.8%), sputum (93.4%), and nasal congestion (88.6%).

Conclusions: We conclude that the association between some respiratory virus and crisis of asthma exists.

Key words: Respiratory virus, asthma exacerbation

INTRODUCCIÓN

Los virus respiratorios son la principal causa de morbilidad en niños e infantes y se considera que es un problema de salud pública mundial, pueden ocasionar epidemias de carácter estacional ^(1, 2). Por otro lado, el asma es una enfermedad crónica muy común que afecta a todos los grupos de edad y constituye el objetivo de diversas intervenciones clínicas y de salud pública ⁽³⁻⁵⁾.

El *virus sincicial respiratorio (VSR)* es la causa más importante de enfermedad de vías respiratorias, siendo una de las primeras causas de bronquiolitis y neumonía en menores,

¹ Médico Pediatra. Maestría en Salud Pública y Doctora en Medicina; Docente de la Facultad de Medicina, en el Departamento de Pediatría en pregrado y postgrado de la Universidad Nacional de Trujillo.

² Master in Sciences y Doctor en Ciencias Biomédicas. Docente de postgrado de la Facultad de Medicina en la Universidad César Vallejo, actual Director de la Revista Medica Vallejana.

³ Master in Sciences y Doctor en Microbiología, docente de pre y postgrado en la Universidad Nacional de Trujillo

detection of virus with an immunochromatographic system Coris BioConcept Belgium, detecting respiratory syncytial virus, adenovirus, Influenza virus A and influenza virus B. For the study of exacerbation of asthma we used the peak flow

constituido por 11 proteínas ⁽⁶⁾. Las glucoproteínas G y F desempeñan funciones de adhesión y fusión ^(6, 7). Numerosos estudios describen la asociación entre la infección por este virus en la infancia y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes e hiperreactividad bronquial ^(8, 9). Se realizaron estudios donde se hizo seguimiento hasta los 7 años de vida a pacientes diagnosticados de bronquiolitis por VSR en la época de lactante. Observaron que el 57% de los pacientes desarrollaron posteriormente episodios de sibilancias recurrentes y, entre ellos, el 71% tenían antecedentes familiares de asma. Existe evidencia reciente que la infección por VSR se asocia de forma significativa con un riesgo aumentado de padecer sibilancias recurrentes ^(5, 10, 11).

Los *rinovirus* humanos son la causa de un tercio a la mitad de todas las infecciones agudas del tracto respiratorio ^(12, 13). Pueden ser transmitidos por aerosoles o por contacto directo. Estos virus atacan el epitelio respiratorio y se difunden localmente, siendo los receptores celulares las Moléculas de Adhesión Intercelular tipo 1 (ICAM-1). La respuesta natural de la defensa involucra ICAM-1, la cual ayuda a la unión entre las células endoteliales y leucocitos ⁽¹²⁻¹⁵⁾. Kotaniemy-Syrjanem, A. y col demostraron que los niños con asma en edad escolar tuvieron rinovirus en un 33% de casos, los que se asociaron principalmente con dermatitis atópica de la infancia ⁽¹⁶⁾.

Los *adenovirus* causan con más frecuencia enfermedades del tracto respiratorio. El espectro clínico de la enfermedad del tracto respiratorio va desde un cuadro de rinoфарингитis hasta un cuadro de neumonía fulminante ^(17, 18). López G. encontró en México que el *adenovirus* estaba asociado en 13% de los casos con exacerbaciones del asma en niños ⁽⁹⁾.

Los virus *influenza* A y B son virus mutantes, razón por la cual las personas pueden sufrir varios episodios de gripe ^(19, 20). La influenza se caracteriza por la súbita aparición de fiebre, mialgias, cefalea, escalofríos, decaimiento, tos no productiva, faringitis y rinitis ^(1, 21). Las complicaciones incluyen enfermedad obstructiva crónica, crisis asmáticas, bronquitis, bronquiolitis, etc ⁽¹⁰⁾. Los brotes epidémicos por virus influenza ocurren durante los meses de otoño e invierno. La morbimortalidad asociada a esta patología afecta a todos los grupos etáreos ⁽²¹⁾ y es reconocido como agente de brotes de infección intrahospitalaria. Los niños son fuente importante de diseminación viral en la comunidad con una alta tasa de incidencia, su asociación con asma y exacerbaciones ha sido reportada de 20% a 21% ^(8, 9).

Según la OMS el asma afecta a casi 5% de la población en los Estados Unidos. De 1982 a 1992, la prevalencia de la enfermedad aumentó en 42% y su tasa anual de mortalidad en 40%. Entre los niños, el 80% de las muertes por asma ocurren en residentes de centros urbanos, por lo que se

considera al asma como un problema urbano ocasionado por la mala calidad del aire. Se define como una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación, obstrucción variable y reversible de las vías aéreas, como respuesta a la exposición de algunos factores de riesgo ⁽²²⁾. Se estima que en la población mundial están afectados entre 10% a 33% de niños y 5% a 10% en adultos ⁽⁸⁾.

La exacerbación asmática aguda es la crisis asmática aguda que cursa con taquipnea, taquicardia y dificultad respiratoria de intensidad variable, cuyo volumen espiratorio máximo en el primer segundo o pico espiratorio máximo es menor en más del 20% al basal para el paciente ⁽³⁾. La exposición a alérgenos e infecciones virales causan exacerbaciones ⁽²²⁾, y se ha demostrado, que el 80% a 85% de exacerbaciones de asma de tipo agudo está dado por infecciones por virus ⁽⁸⁾, por lo que es primordial la vigilancia del asma ⁽⁹⁾.

En el asma se observa: a) obstrucción reversible de la vía aérea, incompleta en algunos pacientes; b) inflamación, caracterizada por hipersecreción de moco, edema de la mucosa, infiltración celular y descamación epitelial; y c) hiperreactividad bronquial ^(20, 23). Las alteraciones inmunológicas son múltiples y complejas, la patología incluye daño al epitelio de la vía aérea, fibrosis de la membrana basal, infiltración multicelular y edema. Los hallazgos incluyen: activación y degranulación de los mastocitos, activación de eosinófilos, linfocitos y, en algunas circunstancias, de los neutrófilos ^(3, 20).

A diferencia de los países anglosajones, la prevalencia del asma en España es relativamente baja; aproximadamente un 9% de los niños de 13-14 años reconocen haber tenido síntomas durante el año anterior; y el 10% de padres de niños de 6-7 años informan que sus hijos han padecido sibilancias en el mismo periodo. Las sibilancias graves son mucho menos frecuentes en ambas edades y también han aumentado en el grupo de 6-7 años, mientras se mantienen en el grupo de 13-14 años ⁽²⁴⁾.

Papadopoulos, N. y col. confirman que los virus detectados en infecciones respiratorias corresponden a 73.7%, de los cuales el 72.4% fueron a VSR y el 29% a rinovirus, demostrándose asociación entre ambos virus con exacerbaciones asmáticas ⁽²⁵⁾. Coronel C. demuestra que los factores desencadenantes de la crisis asmática en niños en un 84% fueron las infecciones respiratorias ⁽³⁾, y López, G. demostró que los factores desencadenantes de la crisis asmática en niños fueron en un 79% ⁽⁹⁾. Machado I. y col., en el 2004, muestran que los virus respiratorios se pueden encontrar en un 12.2% en pacientes pediátricos con asma aguda ⁽¹⁷⁾.

En el Perú se sabe que uno de cada cinco consultantes a los servicios de salud tiene antecedentes de asma o cuadros de obstrucción bronquial, y uno de cada 10, por lo menos, tiene

asma actual. Según el estudio International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) en el Perú, en 1998, la prevalencia de asma infantil fue de 27%, incrementándose paulatinamente año a año ⁽²⁶⁾. En Lima se notifica una tasa de incidencia de 13.42/1000 habitantes, manteniéndose los casos en promedio de 34 por semana que mostraron que el 16% de niños con crisis de asma presentaron una infección por VSR ⁽²⁷⁾. Según la Oficina General de Epidemiología del Perú entre el 10 al 15% de la población total en la ciudad de Trujillo es asmática ⁽²⁸⁾, siendo la prevalencia de asma diagnosticada en la población infantil de 11.2% hasta el 2003 ^(26, 27).

Por todo lo expuesto, la identificación temprana de los virus respiratorios involucrados en las crisis asmáticas de la población infantil, es sumamente importante y útil, pues siendo el asma una enfermedad de alta prevalencia, catalogada como una de las pandemias no infecciosas del siglo XXI, es muy importante conocer la asociación entre los virus respiratorios y la presentación de la exacerbación de asma, lo que permitirá la implementación de medidas profilácticas que contribuyan a disminuir las exacerbaciones de asma. Por tanto el objetivo principal del presente estudio fue determinar la asociación entre la infección por algunos virus respiratorios y la exacerbación de asma en niños menores de 14 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

El material estudiado estuvo conformado por 167 muestras de secreciones nasofaríngeas de niños con asma menores de 14 años, atendidos en el Hospital I EsSalud Florencia de Mora, Trujillo-Perú. La selección muestral se hizo de manera aleatoria, aplicándose una hoja de consentimiento informado.

El presente estudio fue de tipo transversal de una sola casilla.

Las muestras fueron recolectadas por duplicado, entre el segundo y quinto día de enfermedad, colocando en tubos que contenían medios de transporte para el estudio virológico. A cada paciente se le llenó la ficha de recolección de datos, diseñada para la investigación ⁽³¹⁾.

Se utilizó la prueba de detección de virus respiratorios: Coris BioConcept - Bélgica para su uso basado en un sistema Inmuncromatográfico (Gráfica 1) homogéneo con partículas de oro coloidal. La muestra nasofaríngea (tomada con un hisopo de alginato de calcio) se diluye en el tampón previsto con el reactivo. Una membrana de nitrocelulosa se sensibilizó con anticuerpos dirigidos frente a antígenos del virus buscado. La especificidad de la prueba quedó asegurada mediante el uso de anticuerpos monoclonales frente a antígenos de este virus que se encuentran conjugados con partículas de oro coloidal. Este conjugado fue inmovilizado en una membrana de poliéster. Cuando se introduce la varilla en la fase líquida

de la suspensión de secreciones nasofaríngeas o extractos de cultivo, el conjugado solubilizado migra por difusión pasiva con la muestra y el conjunto encuentra el anticuerpo adsorbido en la nitrocelulosa. El resultado puede verse al cabo de un período de extracción de 15 minutos cuando aparece una raya rojiza en la varilla. La migración continua y la solución encuentra un segundo reactivo (un anticuerpo anti-IgG de ratón) que fija el exceso de conjugado, generando otra raya rojiza ⁽³¹⁾.

Se utilizaron los ensayos para la detección de VSR (Especificidad 93.33%; Sensibilidad 90.0%), adenovirus (Especificidad 100.0%; Sensibilidad 83.3%), virus Influenza A (Especificidad 97.5%; Sensibilidad 100.0%), virus Influenza B (Especificidad 94.8%; Sensibilidad 100.0%), de la marca Coris BioConcept - Bélgica. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Microbiología de la Universidad Nacional de Trujillo.



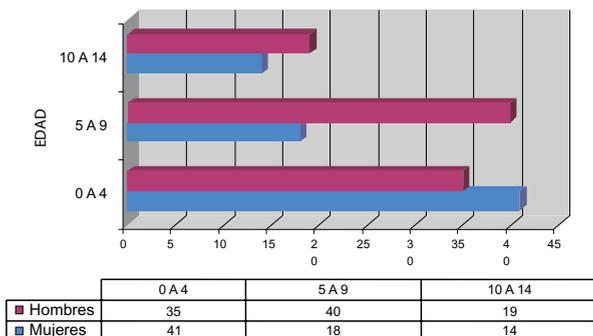
Gráfica 1. Reactivos utilizados para hacer el estudio de virus respiratorios, flujómetros Vitalograph y realización de las pruebas. Hospital I EsSalud Florencia de Mora, 2007, Trujillo-Perú.

El estudio de exacerbación de asma se midió por disminución del flujo espiratorio pico basal con una disminución del 20% o más, utilizando flujómetros Vitalograph, Inc. Irlanda. En aquellos que no pudieron usar el flujómetro, se realizó la medición de la exacerbación según el Score de Bierman y Pierson modificado por Tal ^(4, 17).

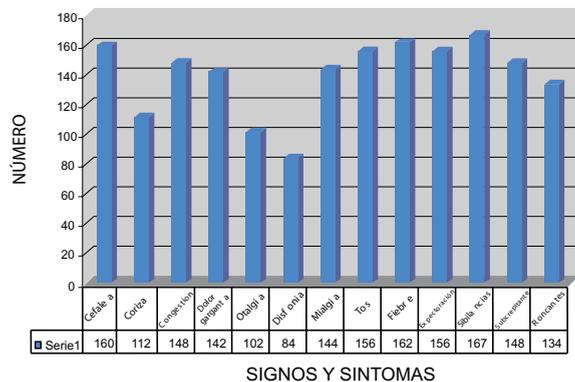
Los resultados fueron procesados usando el paquete estadístico para computadora personal SPSS v. 14.0 y expresados en tablas de distribución de frecuencias de acuerdo a las variables edad y sexo, analizados a través de la prueba de X^2 considerándose un valor $p < 0,05$ para la significancia.

RESULTADOS

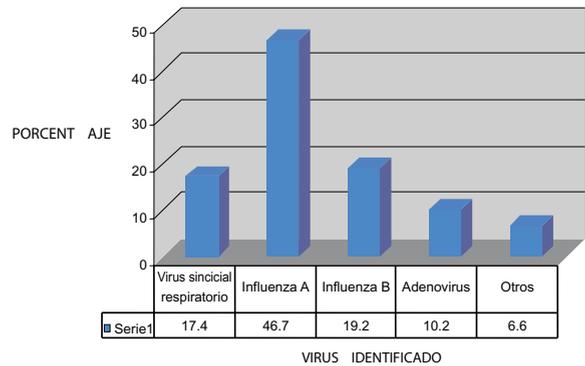
La población más afectada fue la menor de 4 años, con predominio del sexo masculino (Gráfica 2). Los signos y síntomas más frecuentes hallados fueron sibilancias, fiebre, cefalea, tos, expectoración y congestión nasal (Gráfica 3). La etiología del proceso respiratorio fue dado por los siguientes virus: *influenza A* (46.7%), *influenza B* (19.2%), *VSR* (17.4%), *adenovirus* (10.2%), otros en menor porcentaje (Gráfica 4). El tipo de exacerbación encontrada fue leve en 80.2% y moderada en 13.1% (Gráfica 5). La asociación entre virus respiratorios y la exacerbación asmática tuvo un p de 0.0049 (Tabla 1).



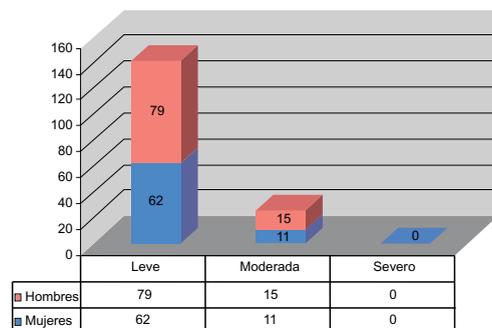
Gráfica 2. Distribución de grupos de edad según sexo en pacientes con exacerbación de asma.



Gráfica 3. Signos y síntomas de pacientes menores de 14 años, con exacerbación de asma.



Gráfica 4. Tipo de virus identificado en pacientes con exacerbación de asma.



Gráfica 5. Tipo de exacerbación de asma en pacientes menores de 14 años.

Tabla 1. Asociación entre virus respiratorios y la exacerbación del asma en pacientes menores de 14 años. Hospital EsSalud Florencia de Mora, 2007, Trujillo-Perú

Presencia de virus	Exacerbación		Total
	Leve	Moderada	
Si	134	22	156
No	7	4	11
Total	141	26	167

$X^2 = 3.85 \quad p = 0.049$

DISCUSIÓN

Se evidencia que no hay relevancia en cuanto a edad y sexo en lo que respecta a la exacerbación asmática, es bien conocido que el asma es una patología alérgica que afecta diferentes grupos étnicos y diferentes sexos, sin ninguna predilección y esto se evidencia en los diferentes estudios llevados a cabo hasta el día de hoy⁽⁵⁾.

En cuanto al tipo de crisis, podemos apreciar que la mayoría de pacientes acudió con una exacerbación de tipo leve, y esto evidencia la importancia del manejo en EsSalud de

un programa que controla pacientes con padecimientos crónicos como es asma bronquial, ya que esto permite que los pacientes asmáticos acudan precozmente a la consulta, evitando así, complicaciones en la evolución de la enfermedad. La frecuencia de presentación de los signos y síntomas concuerda con lo publicado por los diferentes autores cuando el paciente asmático va cursando con infecciones virales asociadas y exacerbación del cuadro asmático propiamente dicho ^(8, 17).

Al ocurrir la infección viral se desencadenaría un aumento de respuesta a la histamina y de los eosinófilos epiteliales, lo cual vendría a ser una de las principales explicaciones para generar la exacerbación del asma durante la misma, ya que los niveles de estos se mantienen altos aun durante la convalecencia. Para justificar este concepto, la infección de las células epiteliales humanas con virus respiratorios llevan a la liberación de una variedad de quimoquinas proinflamatorias como IL-8 (CXCL8), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10), RANTES (CCL5), tanto como IL-1 β , IL-6, GM-CSF, y IL-11 que contribuyen al reclutamiento y a la activación de células inflamatorias durante la infección, y por ende activan la cascada inflamatoria, base de la exacerbación asmática ^(32, 33).

En estudios experimentales, en ratones, diversos investigadores demuestran el desbalance entre la función de los leucocitos cooperadores Th1 y Th2, por lo que se va a relacionar con infecciones más severas y exacerbaciones de asma, puesto que su función final es limitar la infección ⁽³²⁻³⁴⁾. Los linfocitos Th1 se caracterizan por producir interferón y por participar en las reacciones de hipersensibilidad tardía, reclutar monocitos y macrófagos en infecciones intracelulares y por inducir la producción de linfocitos T citotóxicos. Por su parte, los Th2 sintetizan interleuquinas 4, 5 y 13, promueven la síntesis de IgE, así como la maduración y liberación de eosinófilos al torrente circulatorio. En los pacientes asmáticos se ha observado un predominio de los linfocitos Th2 con el consiguiente incremento de los síntomas alérgicos ⁽²⁰⁾.

La presencia de procesos infecciosos de tipo viral pueden constituirse en desencadenantes de exacerbaciones asmáticas; en este estudio se ha podido identificar que esta causa asciende a 94%, y en este grupo se ha podido comprobar que el 46.7% correspondió a virus *influenza* A y el 19% a virus *influenza* B, lo que difiere con los estudios de Johnston S. y col. que encontraron una frecuencia del 20% ⁽⁸⁾, y Blasi F. encuentra un 21% ⁽²⁾. La frecuencia de infecciones por virus *influenza* tipo A y tipo B puede verse afectada por factores estacionales, ya que se conoce que la presentación es en brotes epidémicos y por lo que influyen la presencia y desarrollo de estos virus. Sin embargo, López G. reporta que en época de brote estos porcentajes pueden elevarse hasta el 40%, lo cual concuerda con nuestro estudio, donde nuestra frecuencia asciende a 46.7% ⁽⁹⁾.

En la presente investigación se realizó la identificación de *VSR*, *adenovirus*, virus *influenza* A y B. El *VSR* fue hallado en un 17.3%, mientras que en estudios de Schwarze y col. en un 57%, lo cual puede ser explicado debido a que aquel estudio fue realizado en pacientes menores de un año, mientras que la población en nuestro estudio abarca una población mayor que va hasta los catorce años. Asimismo, Rodríguez y col. en Cuba encontraron asociación con *VSR* en menores de 2 años en 70%, y en mayores de 2 años en 31%. Estudios de Johnston S. y López G. revelaron frecuencias mayores ^(8, 9).

El *VSR* va a producir alteraciones en las uniones intercelulares de la mucosa bronquial y un aumento de la sensibilidad de los receptores vagales, que a su vez conducen a un incremento de la penetración de irritantes, así como una respuesta exagerada a los mismos, desencadenando finalmente el broncoespasmo responsable de la exacerbación asmática ^(6, 8).

Se encontró adenovirus en un 10.1%, que coincide con los estudios mexicanos de López G. y Coronel C., quienes además, encontraron una asociación con exacerbación asmática en un 13% ^(5, 14); valores semejantes encontraron Machado I. y col. en estudios realizados en sala de emergencias en Brasil con frecuencias de 12.2% ⁽¹⁷⁾, y Reina y col en España hasta un 11% ⁽³⁴⁾.

En cuanto a la asociación propiamente de los virus respiratorios con exacerbaciones asmáticas, comprobamos que, según este estudio, existe esta asociación ($p=0.049$), que coincide con lo descrito por diferentes autores en mayor o menor proporción. Así, para Duff, en su estudio en niños mayores de 2 años encuentra que el riesgo de mayor exacerbación asmática fue en el grupo con infección viral, y en niños menores de 2 años la infección viral es también significativa.

Johnston S. y col. en un grupo de niños escolares, encontraron una asociación 80-85%. Rakes G. y col. hicieron un estudio de corte transversal de 70 niños con infección respiratoria y exacerbación asmática encontrando un 80% de asociación, predominando, en menores de 2 años el *VSR* con 68% y en niños mayores 71% de *rinovirus* según Cámara A. y col. en Brasil, esta asociación asciende a un 80% en poblaciones de preescolares, predominando *VSR*, *influenza* A, y B. En poblaciones escolares la asociación fue algo menor hasta un 50%, predominando *rinovirus* y *adenovirus* ⁽³⁵⁾ lo cual también coincide con nuestro estudio, probablemente por encontrarnos en latitudes semejantes.

El desarrollo de la presente investigación permite ver la necesidad de realizar estudios en los que se valoren aspectos no revisados, tales como: el estudio de poblaciones sin diagnóstico de asma y que por causa de la infección

respiratoria viral desencadenan procesos obstructivos bronquiales; para así poder determinar la asociación en pacientes asmáticos y en aquellos que no lo son, por tanto hay la necesidad de realizar estudios sistemáticos de casos y controles a fin de complementar la presente investigación.

CONCLUSIONES

1. El virus respiratorio hallado con mayor frecuencia fue el virus *influenza A*.
2. El virus respiratorio hallado con menor frecuencia fue el adenovirus.
3. Existe asociación entre algunas infecciones respiratorias virales y la exacerbación del asma en niños menores de 14 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van Woensel J, van Aalderen W, Kimpen J. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ*; 2003. 327: 36-40.
2. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004; 24: 171-181.
3. Coronel C. Crisis de la asma según factores desencadenantes. *Rev Mex Pediatr*. 2006; 73: 107-111.
4. Oettgen H, Geha R. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999; 104: 829-835.
5. Schwarze J, Gelfand E. Respiratory viral infections as promoters of allergic sensitization and asthma in animal models. *Eur Respir J*; 2002; 19: 341-349.
6. Mejías A, Chávez S, Ríos A, Fonseca M, Gómez A, Jafri H, et al. Asma y virus respiratorio sincitial. Nuevas oportunidades de intervención terapéutica. *An Pediatr*; 2004; 61:252-60.
7. Gregson D, Lloyd T, Buchan S, Church D. Comparison of the RSV respi-strip with direct fluorescent-antigen detection for diagnosis of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients. *J clin Microbiol*. 2005; 43: 5782-5783.
8. Johnston S. Overview of virus-induced airway disease. *Proc Am Thorac Soc*;2005; 2:150-156.
9. López G. Asma e infección. *Revista Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2003; 17:66:31-34.
10. Green R, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston S, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: casecontrol study. *BMJ* 2002; 324:763-766.
11. Walter M, Morton J, Kajiwara N, Agapov E, Holtzman M. Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response. *J Clin Invest*. 2002; 110: 165-175.
12. Bossios A, Psarras S, Gourgiotis D, Skevaki C, Constantopoulos A, Saxoni- Papageorgiou P, et al. Rhinovirus infection induces cytotoxicity and delays wound healing in bronchial epithelial cells. *Resp Res* 2005; 6:114.
13. Gern J, Busse W. Association of rhinovirus Infections with asthma. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12: 9-18.
14. Tolan, R, Nguyen M J, Korb J. Rhinovirus Infection. *eMedicine*. 2007. Disponible en URL: <http://emedicine.medscape.com/article/971592-overview>.
15. Velissariou I, Papadopoulos N. The Role of in the Pathogenesis of Pediatric Asthma Respiratory Viruses. *Pediatr Ann* 2006. 35:637-642.
16. Kotaniemi A, Vainionpää R, Reijonen T, Waris M, Korhonen K, Corp M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 66-71.
17. Machado I, Menegotto D, Hoffmann C, Saldanha S, Roth P, Stralio S., et al. Incidência de infecção viral do trato respiratório em asma aguda atendida em sala de emergência. *J Bras Pneumol*. 2005; 31:382-389.
18. Holt P, Sly P. Interactions between respiratory tract infections and atopy in the aetiology of asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 538-545.
19. Delpiano L, Guillen B, Casado C. Comportamiento clínico-epidemiológico de la influenza en niños hospitalizados. *Rev Chil Infectol* 2003; 20 (3): 159-165.
20. Barreto M, Cunha S, Alcântara-Neves N, Carvalho L, Cruz Á, Stein R, et al. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study). *BMC Pulm Med* 2006; 6:15.
21. Goldmann D. Epidemiology and Prevention of Pediatric Viral Respiratory Infections in Health-Care Institutions. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:249-253.
22. <http://www.ginasthma.com/>
23. Asher M, Keil U, Anderson R, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995. 8: 483-491.
24. Carvajal L, García R, Busquets M, Morales M, García N, Batlles J y ol. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 659-666.
25. Papadopoulos N, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 1285-1289.
26. Perez J, Centeno J, Chiarella P, Perez L, Sialer S. Prevalencia de rinitis alérgica en pacientes pediátricos que acuden al servicio de emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia por crisis de asma. *Rev Med Hered* 2003; 14:111-116.
27. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Boletín epidemiológico. *Puente Piedra*. Lima Perú. 2004; (2): SE 1-SE 8.
28. Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y Oficina General de epidemiología (OGE). Análisis de la situación del Perú 2005, Dirección General de Epidemiología, Lima, Perú. 2006: 100-102.
29. Castillo JA, Pardos C, Callén M, Carvajal I. Evaluación diagnóstica básica del niño y adolescente asmático en Atención

- Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 2:S29-S47.
30. Luna M. Bioestadística para ciencias de la salud. 4ª ed. Madrid. Ediciones Norma. 2004.
 31. Corisbio. Technical information. Respiratory virus. Corisbio company Inc. Belgium. 2006.
 32. Gern E. Mechanisms of virus- induced asthma. J. Pediatr 2003, 142 (suppl 2): S9-S14.
 33. Tan C. Viruses in asthma exacerbations. Curr Opin Pulm Med. 2005; 11: 21-26.
 34. Reina J, Ferres F, Gutierrez O, Ruiz E, Gonzalez M. Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias por adenovirus en una población infantil (1997-2003). Anales de Pediatría. 2004. 61:137-142.
 35. Camara A, Silva M, Ferriani P, Tobias R, Macedo S, Padovani A.et al.: Risk factors for wheezing in a subtropical environment: role of respiratory viruses and allergen sensitization. J Allergy Clin Immunol 2004, 113:551-557.

Correspondencia: **Cecilia V. Romero Goicochea**
cerogo2002@yahoo.es

Recibido: **22-10-08**

Aceptado: **12-03-09**