

Perfil clínico serológico de los agentes atípicos en niños asmáticos del Hospital Emergencias Grau EsSalud 2007

Clinical and serological findings for atypical respiratory infections in asthmatic children in Grau Emergency Hospital, EsSalud, 2007

Rómulo Huamaní Egocheaga¹, Javier Miranda Candelario¹, Clara Mejía Vásquez¹, Cecilia Campos Noriega¹

RESUMEN

Objetivos: Determinar el perfil clínico serológico de la infección por agentes atípicos en niños con crisis asmáticas en el Hospital de Emergencias Grau período 2007.

Material y métodos: Estudio prospectivo, de corte transversal durante el año 2007. Se incluyó una muestra de 90 pacientes de 2 a 14 años con diagnóstico clínico de asma bronquial que acudieron a Emergencia de Pediatría por exacerbación asmática, refractaria a tratamiento convencional, a quienes se tomó muestra de sangre para Inmunoensayo indirecto: ELISA Ig M para Chlamydia y Mycoplasma Pneumoniae.

Resultados: Se obtuvo una prevalencia global de infección por agentes atípicos en niños asmáticos en el 30% (27/90), siendo para chlamydia el 20% (18/90), mycoplasma el 13,3% (12/90) e infección mixta en 3,3% (3/90). Hubo mayor prevalencia de infección por agentes atípicos en los meses de invierno (33,3%), siendo chlamydia pneumoniae el más prevalente en todas las estaciones. En cuanto a edad, no se encontró diferencias significativas para mayores o menores de 5 años, ni tampoco en relación al sexo. Las características radiográficas más frecuentes fueron engrosamiento peribronquial (29,6%), hiperinflación (22,2%) y opacidades hiliares (22,2%). Si bien el hemograma fue normal en más del 80% (22/27) de pacientes con infección por agentes atípicos, tampoco alcanzó significancia estadística.

Conclusiones: Se encontró una prevalencia global de infección por agentes atípicos del 30% asociado a crisis asmáticas. Hubo independencia de edad y sexo.

Debemos tener *alta sospecha clínica de infección por agentes atípicos* en niños con antecedente de asma persistente que presenten exacerbación moderada, refractaria a tratamiento convencional, y que además muestren un hemograma normal y radiografía con predominio de engrosamiento bronquial, hiperaeración y/o opacidades hiliares.

Palabras clave: Crisis asmática, Gérmenes atípicos y Niños.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to determine the profile of infections caused by atypical microorganisms in children with asthma exacerbations treated in Grau Emergency Hospital during 2007.

Methodology: This is a prospective and cross-sectional study performed in 2007, in which 90 patients between 2 and 14 years old who were brought to the Pediatric Emergency area because of asthma exacerbations refractory to conventional therapy were included. A blood sample was taken from all patients, in order to perform an ELISA indirect immunoassay test, looking for IgM showing acute infections caused by Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae.

Results: An overall prevalence of respiratory infections caused by atypical microorganisms was found in 30% (27/90) of children with asthma, 20% (18/90) for Chlamydia pneumoniae, 13.3% (12/90) for Mycoplasma pneumoniae, and mixed infections (M. pneumoniae and C. pneumoniae) in 3.3% (3/90). We also found that infections caused by atypical agents increased in winter (33.3%), while those caused by Chlamydia were prevalent all over the year. There were no significant differences in frequency of these infections with respect to age (being more or less than 5 years old) or sex. More frequent radiological features were peribronchial thickening (29.6%), chest hyperinflation (22.2%), and hilar opacities (22.2%). CBCs were reported as normal in more than 80% of the patients (22/27).

Conclusions: The overall prevalence of atypical microorganisms in children with asthma exacerbations was 30%, and it was independent of age and sex. We must have a high clinical suspicion index for these conditions in children brought to the ER with history of persistent asthma with moderate exacerbations refractory to conventional therapy who also have a normal CBC and a chest X-ray pattern showing peribronchial thickening, chest hyperinflation, and hilar opacities.

Key words: asthma exacerbation(s), atypical microorganisms, children.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias que constituye una causa importante de morbilidad, mortalidad y gasto sanitario. Su prevalencia es cada vez mayor afectando entre un 3% y un 5% de la población mundial y con una mortalidad en aumento¹⁻³. Como explicaciones a este aumento de la morbimortalidad se sugiere el mayor número de casos documentados, la mayor exposición ambiental, el mayor acceso a los cuidados médicos, el aumento de sujetos susceptibles genéticamente, la mayor supervivencia de los niños con problemas respiratorios y últimamente se añade la exposición a agentes atípicos: *Chlamydia pneumoniae*, y *mycoplasma pneumoniae* como causa importante de infección respiratoria y cuya seroprevalencia en la población pediátrica puede ser muy alta⁴⁻¹¹.

Los datos publicados que indican la seroprevalencia de la infección en asmáticos y la frecuencia de exacerbaciones asociadas a la presunta infección aguda varían en función de las poblaciones estudiadas y del área geográfica¹²⁻¹⁶.

Para valorar el papel de la infección por agentes atípicos en el desencadenamiento de las crisis asmáticas, es necesario conocer también la frecuencia de infecciones agudas en los asmáticos sintomáticos y no solo frente a la población general¹⁷⁻²³.

OBJETIVO

Determinar si existe un aumento del riesgo de tener crisis asmática ante la presencia de presunta infección aguda por agentes atípicos (*C. pneumoniae*, y *Mycoplasma Pneumoniae*), y conocer el perfil clínico serológico de dicha infección en la población pediátrica asmática de nuestro hospital.

1. Médico cirujano. Pediatra. Servicio de Emergencia del Hospital Grau EsSalud, Lima, Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, transversal, que se llevó a cabo en todo el año 2007. Se tomó una muestra de 96 participantes, obtenidos por el programa Stat calc de Epi-Info 2000, en la que se trabajó con una prevalencia esperada del 12% en una población de 1 230 niños con crisis asmática (según registro de emergencia 2006), con un nivel de confianza al 95%. Se realizó un muestreo aleatorio simple hasta finalizar el total de la muestra.

Del total de pacientes que conformaron la muestra⁹⁶, en tres pacientes se obtuvo como resultado serológico indeterminado (valores de chlamydia o mycoplasma entre 9-11), no pudiéndose obtener una segunda muestra control por limitaciones del estudio.

Así mismo en los restantes 03 pacientes, no se pudieron registrar variables tales como radiografía, hemograma, puntaje al ingreso a emergencia, por lo que se trabajó finalmente con 90 pacientes.

A. Definición de Variables

Crisis asmática: Paciente con episodio agudo de sibilancia, tos, disnea y con diagnóstico conocido de asma bronquial.

Crisis asmática refractaria a tratamiento: paciente que luego de la administración de cortico esteroide por vía parenteral, y nebulizaciones con agonistas B2 hasta un máximo de 05 veces, o inhalaciones con agonistas B2 hasta un máximo de 09 veces no mejoró al tratamiento³².

Mycoplasma positivo:

- IgM:> a 11(U/mL).

- Aquellos que fueron positivo bajo en la primera muestra (9-11 U/ml) pero que en la 2da se obtuvo IgM>11U/mL (tomada entre el 5 al 7 día de la 1ª muestra).

Chlamydia positivo:

IgM> a 11(U/mL).

- Aquellos que fueron positivo bajo en la primera muestra (9-11 U/ml) pero que en la 2da se obtuvo IgM>11U/mL (tomada entre el 5 al 7 día de la 1ª muestra).

Radiología normal: sin alteraciones radiográficas.

Radiología anormal: con signos radiográficos de infiltrados intersticiales, alveolares, hiperinsuflación, opacidades hiliares, engrosamiento peribronquial.

Hemograma normal: si el recuento leucocitario es menor a 15 000 y bastones menor a 500 células.

Asma intermitente: cuando no presenta crisis asmáticas en los dos últimos años.

Asma persistente: cuando presenta crisis asmáticas en los últimos 2 años, con una frecuencia de por lo menos 3 o más visitas a emergencia, y/o requerimiento de agonistas B2 3 veces por semana.

B. Instrumentos

Se confeccionó una ficha epidemiológica para recolectar los datos clínicos, para clínicos y serológicos de los pacientes en estudio, previo consentimiento informado.

Luego se creó una base de datos con el programa SPSS versión 10,0, a fin de realizar análisis univariado, bivariado y multivariado.

Se realizaron pruebas de EIA utilizando ELISA IgM específica contra *Mycoplasma*

Pneumoniae y *Chlamydia Pneumoniae*, las que fueron procesadas en el servicio de Inmunodiagnóstico del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

C. Procedimientos

Se eligieron niños comprendidos entre los 2 a 14 años, con diagnóstico establecido de asma bronquial, que entre Enero de 2007 y Enero de 2008 se presentaron con exacerbaciones de asma a los servicios de Pediatría del Hospital de Emergencias Grau. Los pacientes fueron incluidos luego de recibir el tratamiento convencional contra exacerbaciones de asma, que consistió en la administración de cortico esteroide por vía parenteral, y nebulizaciones con agonistas B2 hasta un máximo de 05 veces, o inhalaciones con agonistas B2 hasta un máximo de 09 veces. Luego, se procedió a la extracción de una muestra de sangre periférica y se envió al servicio de Inmunodiagnóstico del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

RESULTADOS

1. Distribución muestral por sexo y edad

En cuanto a la distribución muestral por sexo se obtuvo para el masculino: 47/90(52%) y femenino: 43/90(48%). Al estratificarlo por grupo de edades se obtuvo que en el grupo de 2 a 5 años fueron similares las proporciones para ambos sexos. En tanto que en los grupos de 6 a 9 años y 10 a 12 predominaron ligeramente los varones. El promedio de edad fué 6,7 años con una desviación estándar de 2,6 años. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de la muestra según sexo y edad

Edad	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
2 a 5 años	(50%) 17	(50%) 17	34
6 a 9 años	(52%) 22	(48%) 20	42
10 a 12 años	(57%) 8	(43%) 6	14

Media: 6,7 años \pm 2,6

2. Prevalencia global de agentes atípicos en asmáticos

En el presente estudio se alcanzó una prevalencia global de infección por agentes atípicos del 30% (27/90), siendo para *Mycoplasma pneumoniae* el 16,6% (15/90), y para *Chlamydia pneumoniae* el 10% (9/90). A su vez, se encontró infección mixta por ambos agentes en el 3,3% (3/90). Ver Figura 1.

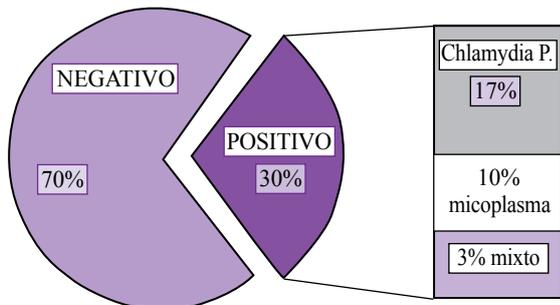


Figura 1. Prevalencia de infección por agentes atípicos en niños asmáticos

3. Prevalencia de infección por agentes atípicos en asmáticos según estación del año

La prevalencia según estación del año mostró: Invierno 33,3%, Verano 27,2%.

Primavera 15% y Otoño 14,2%.

Durante el verano *Mycoplasma* y *Chlamydia* obtuvieron iguales porcentajes (9%). En otoño e invierno predominó *Chlamydia* con 14,2% y 38% respectivamente, mientras que en primavera predominó *Mycoplasma* con 19,2%.

4. Prevalencia de agentes atípicos por edad en asmáticos

La prevalencia fue mayor en el grupo de 2 a 5 años con 31% (13/41), frente al grupo de 6 a 14 años que tuvo 28% (14/39), sin ser estadísticamente significativo ($p=0,74$). El promedio de edad para asmáticos atípicos positivos fué 6,73 años con una desviación estándar del 2,8 años, mientras que en no atípicos fue de 6,77 años con una desviación estándar de 2,5 años. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia de infección de agentes atípicos

EDAD	atípicos +	atípicos -	total
2 a 5 años	(31%) 13	(68,2%) 28	41
6 a 14 años	(28%) 14	(71,4%) 35	49

Promedio de edad:

Asmáticos atípicos: 6,73+ 2,8

Asmáticos no atípicos: 6,77 + 2,5

OR = 1,16 (0,43<OR<3,5)

$\chi^2 = 0,1$; $p = 0,74$

5. Prevalencia de agentes atípicos por sexo en asmáticos

Se encontró que el sexo femenino tuvo una prevalencia mayor para infección por agentes atípicos: 34% (16/47) frente al masculino: 25% (11/43), no llegando a ser estadísticamente significativos ($p=0,542$).

6. Valor del hemograma en diagnóstico de infección por agentes atípicos en asmáticos

En atípicos el hemograma fue anormal en 19% (5/27), frente al 81% (22/27) que fue normal (leucocitos < 15 000 y/o bastones menor 500 células), y al contrastarlo con los que atípicos negativos tampoco se obtuvo diferencias significativas.

En cuanto al recuento periférico del hemograma, no se halló significancia estadística para ningún parámetro (neutrófilos, bastones, eosinófilos) como orientadores para el diagnóstico de infección por agentes atípicos.

En cuanto a las características radiográficas de infección por agentes atípicos destacan el engrosamiento peribronquial, las opacidades hiliares e hiperinflación.

El análisis bivariado entre las características radiográficas e infección por agentes atípicos no encontró diferencia significativa para alguna de las características radiográficas ($p>0,05$). Ver Figura 2 y Tabla 3.

Tabla 3

RADIOGRAFÍA	atípicos +	no atípicos	ANOVA
Engrosamiento peribronquial	8 (62%)	19 (58%)	$P=0,3115$
Opacidad hiliar	6 (33%)	21 (25%)	$P=0,156$
Hiperinflación	6 (33%)	21 (31%)	$P=0,435$
Infiltrado intersticial	2 (24%)	25 (32%)	$P=0,125$
Consolidación lobar	4 (37%)	23 (29%)	$P=0,435$
Consolidación bilateral	1 (41%)	26 (36%)	$P=0,125$

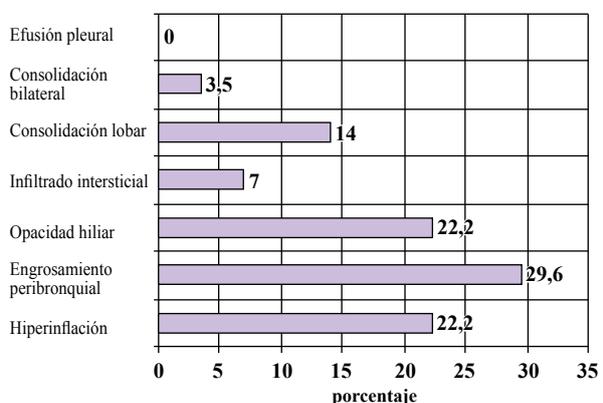


Figura 2. Características radiográficas en infección por agentes atípicos

7. Prevalencia de agentes atípicos por severidad de ingreso

El promedio de score de severidad de asma al ingreso fue $6,5 \pm 0,71$ en asmáticos con infección por agentes atípicos, frente a $5,2 \pm 0,98$ de pacientes atípicos negativos. No se encontró diferencias significativas en cuanto a grado de severidad de asma e infección por agentes atípicos ($p=0,209$), expresando cierta tendencia de infección por agentes atípicos para aquellos con scores > 6 ($RR=1,83$). Ver Tabla 4.

Promedio de score de asma en atípicos: $6,5 \pm 0,716$.

Promedio de score de asma en no atípicos: $5,2 \pm 0,98$.

Tabla 4

Score asma	atípicos +	atípicos -	Total
Crisis moderada > 6	21 (31%)	47 (69%)	68
Crisis leve < 6	6 (27%)	16 (72%)	22

OR=1,83(0,3<OR<3,9)

X²=0,1; Fisher:0, 125(p)

8. Prevalencia de agentes atípicos por tipo de asma

En cuanto a tipo de asma (intermitente vs persistente) e infección por agentes atípicos, no se encontró diferencia significativa ($p=0,38$), hallándose un promedio de visitas a emergencia, en el último año antes de su ingreso al estudio, de $2,5 \pm 0,936$ en el grupo de asmáticos con infección por agentes atípicos frente a $1,82 \pm 1,01$ para el grupo de asmáticos atípicos negativos, observando cierta tendencia de infección para aquellos asmáticos persistentes ($RR=1,56$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una prevalencia global de infección por agentes atípicos en niños con crisis asmática del 30%. Estos resultados están de acuerdo con lo reportado por numerosas series que vinculan a agentes atípicos y exacerbaciones asmáticas^{1-3, 25,29-31}.

Al analizar la prevalencia de *Mycoplasma pneumoniae*: 10% (9/90), obtenidos por EIA (ELISA: Ig M >11), encontramos similares resultados en series grandes como las de Friedrik²⁷ y Melany F³⁴, que reportan 3,3% y 50% de prevalencia para *mycoplasma* respectivamente. De igual manera Esposito et al³⁹, usando PCR más EIA, en niños con sibilancias, en Italia, determinó una prevalencia del 22%, valor mayor al encontrado en nuestro estudio debido al uso del PCR que permite identificar más casos de *chlamydia* y *mycoplasma*.

A nivel Local se cuenta con el estudio de Guerrero³⁵, quien encuentra una prevalencia muy alta del 78,1% para *mycoplasma pneumoniae*, usando Ig M por EIA(ELISA), considerando al Callao como una ciudad endémica de *mycoplasma* o al hecho de haber realizado el estudio en una época epidémica.

Con respecto a *Chlamydia* se encontró una prevalencia del 16,6% (15/90), valor cercano al encontrado por Cuninham et al³⁶ del 23%, usando EIA (ELISA) en una serie de 292 episodios de sibilancias en niños asmáticos persistentes. Igualmente, Esposito et al⁴⁰ usando PCR y Microinmunofluorescencia indirecta (MIFI) halló una prevalencia similar al encontrado en nuestro estudio en el orden del 15,5%.

Cabe resaltar las controversias que existen ante los fracasos para estandarizar las pruebas diagnósticas para agentes atípicos, y si bien la literatura actual sustenta al PCR más MIF como métodos de diagnóstico para agentes atípicos, existen otros estudios que consideran como suficiente la positividad de una prueba serológica para hacer el diagnóstico. En nuestro estudio se determinó que usando EIA (ELISA: IgM) se obtiene un rendimiento diagnóstico similar, por lo que se convierte en una herramienta importante, en especial en países subdesarrollados como el nuestro, donde no contamos con PCR ni MIF^{24, 26, 28}.

Al analizar prevalencia de infección por estación del año en orden decreciente, se determinó que fue el invierno que albergó mayor prevalencia de agentes atípicos (33%), seguido del verano (22,7%), primavera (15%), y finalmente otoño (14,2%), en todas las estaciones predominaba *chlamydia*.

Si bien es cierto que la infección por agentes atípicos se puede dar en cualquier estación del año^{2,6}, existen estudios que muestran una mayor prevalencia en invierno como el de Ferrero et al³⁸ en el que encontró una prevalencia de *mycoplasma pneumoniae* (25%), Grunfeld et al³⁷ también halló mayor prevalencia en invierno (20%).

Igualmente para Esposito et al⁴⁰ el invierno fué la estación más prevalente de infección por agentes atípicos (47%), destacando el *mycoplasma*.

Nuestros resultados son el reflejo de la influencia ejercida por la estación (invierno), ya que estadísticamente es la época de mayores exacerbaciones asmáticas y por lo tanto se incrementa la posibilidad de tener una infección, en especial por agentes atípicos^{8,9}.

A pesar del clásico concepto que plantea que la infección por agentes atípicos es infrecuente en la primera etapa de la vida, en los últimos años se ha visto un incremento de casos en la población pediátrica.

Prueba de ello es que en nuestro estudio, no se halló diferencia significativa en pre escolares y escolares para hacer infección por agentes atípicos ($p=0,969$).

Estos resultados son similares a lo encontrado en un estudio por Biscardi et al²² quien no encontró diferencias significativas de infección por *Mycoplasma* entre mayores y menores de 5 años.

Ferrero et al y Grunfeld^{38,37} tampoco determinaron diferencias significativas para infección atípica por edades. Guerrero³⁵ a nivel local, tampoco encontró asociación significativa entre edad e infección por agentes atípicos.

Una hipótesis de este aumento se podría basar en la disminución de la edad de ingreso a centros de cuidado diurno (guarderías).

La relación entre infección por agentes atípicos y sexo, aún no está bien establecida. Algunos estudios muestran que ésta infección es más frecuente en jóvenes y que entre los 25 y 40 años predomina en mujeres; sin embargo no existe explicación para esta diferencia¹⁹. Otros estudios señalan que la traqueo bronquitis y la infección respiratoria con sibilancias son más frecuentes en niñas, pero más severa en varones²¹.

En el presente estudio no encontramos diferencia significativa entre prevalencia de infección por agentes atípicos y sexo del paciente ($p=0,457$). Iguales resultados se reportan a nivel local³⁵.

Se sabe que resulta difícil tratar de diferenciar la etiología de un infección bacteriana por paraclínicos como el hemograma, PCR, y VSG. En el presente estudio tratamos de determinar el rol del hemograma para poder identificar probable infección por agentes atípicos, y no encontramos asociación estadística significativa en ésta prueba como expresión de infección por agentes atípicos.

Estos resultados son similares a lo encontrado por Espósito et al³⁹, quien concluye que el hemograma, VSG, y PCR no pueden diferenciar una infección por agentes atípicos de otras infecciones, y mucho menos no pueden diferenciar mycoplasma de chlamydia. Ferrero et al³⁸, tampoco encuentra alteración del hemograma como indicador de infección por mycoplasma.

Estos resultados nos llevan a determinar que el hemograma tiene escaso valor para apoyar el diagnóstico de infección por agentes atípicos.

En cuanto al valor diagnóstico de la radiografía para precisar infección por agentes atípicos, se encontró que el engrosamiento peri bronquial fue la característica más frecuente (29,5%), seguida de hiperinsuflación y opacidades hiliares (22,2%).

Si bien los hallazgos radiográficos pueden ser extremadamente variables, desde un engrosamiento peri bronquial (29,5%) a imágenes de consolidación (14%), obtenidas en nuestro estudio, distintos autores^{37,38} informaron que entre 37% al 50% de los casos predominó el engrosamiento peri bronquial e infiltrado intersticial, siendo similar al resultado obtenido en nuestro estudio.

Existe literatura que avala el hecho de que la infección por agentes atípicos es más prevalente en niños con crisis asmáticas, en especial en aquellos que tienen puntajes moderados al ingreso⁴⁻⁸. En el presente estudio, usando el score asma (GINA), encontramos un riesgo para el grupo de asmáticos con scores altos (>6) al ingreso de hacer 1,8 veces más de infección por agentes atípicos (OR:1,8) que el grupo con score bajos (<6) al ingreso. Estos resultados no son estadísticamente significativos ($p=0,2095$).

Por lo tanto no se puede concluir categóricamente que asmáticos con score de ingreso alto, tengan mayor probabilidad de infección por agentes atípicos.

Igualmente es sabido que el asma crónico tiene mayor riesgo a reinfección por agentes atípicos^{9, 16, 36}. En el presente estudio se ha usado la clasificación del GINA para asma en intermitentes frente a persistentes, y definido como intermitentes a aquellos que tuvieron una visita a emergencia < 3 en el último año, y Persistente para > 3 visitas a emergencia por crisis asmática. Encontramos en el presente estudio un riesgo para el grupo de asmáticos persistentes de hacer 1,5 veces más infección por agentes atípicos (OR: 1,56) que en los intermitentes, pero no es concluyente ya que no se obtuvo significancia estadística ($p=0,3896$).

CONCLUSIONES

- En el presente estudio se encontró una prevalencia global de infección por agentes atípicos del 30%, siendo mayor para Chlamydia pneumoniae del 14%, mycoplasma Pneumoniae en 10% e infección mixta 3%.
- Tener presente que la infección por agentes atípicos se puede dar también a menor edad, independientemente del sexo.
- Se debe tener **alta sospecha clínica de infección por agentes atípicos** en niños con antecedente de asma persistente y que presenten exacerbaciones moderadas, refractarias a tratamiento convencional, y que muestren un hemograma normal y radiografías a predominio de engrosamiento bronquial, hiperaereación y/o opacidades hiliares.

RECOMENDACIONES

- Debido a la alta prevalencia de infección por agentes atípicos en nuestra población pediátrica, se sugiere implementar en nuestro laboratorio pruebas serológicas como el ELISA para IgM en búsqueda de Chlamydia y Mycoplasma pneumoniae, a fin de identificar grupos susceptibles de infección por agentes atípicos.
- Se sugiere plantear como primera alternativa diagnóstica en niños asmáticos, la infección por agentes atípicos, en base a **alta sospecha clínica**: crisis moderada refractaria a tratamiento convencional, que no muestren alteración del hemograma, y cuya radiografía solo exprese engrosamiento peribronquial, hiperaereación y/o opacidades hiliares.
- En base a una **alta sospecha clínica de infección por agentes atípicos**, se sugiere el inicio de cobertura antibiótica con macrólidos, previa toma de muestra para inmunodiagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lemanske RF. Is asthma an infectious disease. *Chest* 2003; 123:385S-390S.
2. Macdowell AL, Bacharier LB. Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25:45-66.
3. Johnson S. Influence of viral and bacterial respiratory infections on exacerbations and symptoms severity in childhood asthma. *Pediatric Pulmonol* 1997; 16:88-89.
4. Blasi F, Consentini R. Atypical pathogens and Asthma: can they influence the natural history of the disease? *Arch Chest Dis* 2001; 56:276-280.
5. Weiss K.B., Wagener, D.K. Changing patterns of asthma mortality: Identifying target at high risk. *JAMA* 1990; 264: 683-685.
6. Rao, M., Kravath, R., Abadco, D., Arden, J., Steiner, P. Childhood asthma mortality: The Brooklyn experience and a brief review. *J Assoc Acad Minor Phys* 1991; 2: 127-130.
7. Blasi, F. Clinical features of Chlamydia pneumoniae acute respiratory infection. *Clin Microb Inf* 1996; 1 (Suppl. 1): 161-168.
8. Hahn, D.L., Dodge, R.W., Golubjatnikov, R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain Twar) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266: 225-230.
9. Bone, R.C. Chlamydia pneumoniae and asthma: A potentially important relationship. *JAMA* 1991; 20: 266-265.
10. Shemer-Avni Y, Lieberman D. Chlamydia pneumoniae-induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. *J Infect Dis* 1995; 171: 1274-1278.
11. Heinemann M, Susa M, Simmacher U, Marre R, Essig A. Groth of Chlamydia pneumoniae induces cytokine production and expression of CD14 in a human monocytic cell line. *Infect Immun* 1996; 64: 4872-4875.
12. Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR. Detection of anti- Chlamydia pneumoniae IgE in children with reactive airway disease. *J Infect Dis* 1995; 172: 265-267.
13. Larsen FO, Norn S, Mordhorst CH, Skov PS, Milman N, Clementsen P. Chlamydia pneumoniae and possible relationship to asthma. Serum immunoglobulins and histamine release in patients and controls. *APMIS* 1998; 106: 928-934.
14. Peeling RW, Hahn D, Dillon E. Chlamydia pneumoniae infection and adult-onset asthma. *Proceeding of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research*, Vienna; Austria, Società Editrice Esculapio, Bologna 1996; 228 (abstract).
15. Michel O, Ginnani R, Sergysels R. Relation between bronchial obstructive response to inhaled lipopolysaccharide and histamine bronchial responsiveness. *Thorax* 1998; 53: 563-571.
16. Miyashita N, Kubota Y, Nakajima N, Niki Y, Kawane H, Matsushima T. Chlamydia pneumoniae and exacerbations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 405-409.
17. Cook PJ, Davis P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. Chlamydia pneumoniae and asthma. *Thorax* 1998; 53: 254-259.
18. Razin S, Yoger D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microb Mol Biol Rev* 1998; 62: 1094-1156.
19. Yano T, Ichikawa Y, Komatu S, et al. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1348-1353.
20. Sutherland ER, Brandorff JM, Martin RJ. Atypical bacteria pneumonia and Asthma risk. *J Asthma* 2004; 41:863-868.
21. Huhti E, Mokka T, Nikoskelainen J, et al. Association of viral and Mycoplasma infections with exacerbations of asthma. *Ann Allergy* 1974; 33: 145-149.
22. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1341-1346.
23. Principi N, Esposito S. Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory tract infections. *The Lancet Infectious Diseases* 2001; 1:15-19.
24. Petijean J et al. Evaluation of four commercial immunoglobulin G and IgM-Specific Enzyme Immunoassays for Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Infections. *Journal of Clinic Microbiol* 2002; 2:165-167.
25. Esposito S, Principi N. (2001): Asthma in children: are Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae uninvolved?. *Paediatric Drugs* 2001; 3:159-168.
26. InmunoWELL. Exámen anticuerpo pneumonia Micoplasma IgM. Para uso de Diagnóstico In Vitro. Kit Informativo del fabricante. Año 2000.
27. Friederic D et al. Antibodies seroprevalence for Mycoplasma pneumoniae antigens in patients with bronchial asthma. *Wiad Lek* 2002; 55: 158-163.
28. Rodrigo-Zestma J et al. Comparison of PCR, Culture and Serological Test for Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Respiratory Tract Infections in Children. *Journal of Clinic Microbiol* 1999; 3:14-17.
29. Nelson CT et al. Myc and Chlamydia pneumoniae in pediatrics. *Seminar Respir Infect* 2002; 10-14.
30. American Academy of Pediatrics. Chlamydia pneumoniae. En: Peter G., ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1997; 168.
31. Hahn D, Bukstein D, Luskin A.: Evidence for Chlamydia pneumoniae infection in steroid dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 45-49.
32. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnoses and Management of Asthma. GINA Workshop report 2006.
33. The International study of asthma and allergies in childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
34. Meloni F, Paschetto E, Mangiarotti P, et al. Acute Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in community acquired pneumonia and exacerbation of COPD or asthma; therapeutic considerations. *J Chemotherapy* 2004; 16: 70-76.

35. Guerrero J, et al. *Mycoplasma Pneumoniae* en exacerbación de asma refractaria a tratamiento convencional en pacientes pediátricos de dos hospitales de Lima y callao. *Pediátrica* 2003; 5 (2).

36. A.F. Cunningham, S.L. Johnston et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur. Resp J* 1998; 11: 345-349.

37. Grunfeld J, et al. Infeccion respiratoria por *Mycoplasma Pneumoniae* en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104 (5): 412-415

38. Ferrero F, et al. *Mycoplasma pneumoniae* en niños con neumonía. *Arch. Argent Pediatr* 2000; 98:12

39. S. Esposito, F Blasi et al. *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia Pneumoniae* infections and children with pneumoniae. *Eur. Respir J* 2001; 17: 241-245

40. S. Esposito, F. Blasi et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur. Respire J* 2000; 16: 1142-1146.

CORRESPONDENCIA

Javier Miranda Candelario

drjaviermiranda@hotmail.com

Recibido: 01/02/09

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/04/09

Consulte las ediciones anteriores de la
Revista ACTA MÉDICA PERUANA en



www.scielo.org.pe



www.redalyc.vaemex.mx



www.sisbib.unmsm.edu.pe