

Asociación entre infección viral del tracto respiratorio bajo en los dos primeros años de vida y el desarrollo de sibilancias recurrentes en niños de 3 a 8 años

Association between viral lower respiratory tract infection in the first two years of life and the development of recurrent wheezing in 3-8 year old children

Walter Alfredo Goycochea-Valdivia^{1,2,a,b,c}, Carlos Martín Hidalgo-Tunque^{3,a,d}, Herminio Hernández-Díaz^{4,b}.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la asociación entre infección viral del tracto respiratorio bajo en los dos primeros años de vida con el desarrollo de sibilancias respiratorias recurrentes reversibles (SRRR), en niños. **Material y métodos:** Estudio caso-control incluyendo 400 niños; relación caso-control de 1:1 ($\alpha= 5\%$; $\beta= 20\%$). Se incluyeron niños con diagnóstico de sibilancias respiratorias recurrentes reversibles que acudieron al Hospital Nacional Cayetano Heredia en los servicios de Emergencia y Consulta Externa entre mayo del 2009 y agosto del 2009, clasificándose como casos. Se asignaron 200 controles similares en edad, sexo y servicio de procedencia. Se registró el antecedente de infección viral del tracto respiratorio bajo en los dos primeros años de vida, mediante encuesta directa con los padres y corroborándose con la historia clínica de los pacientes. **Resultados:** Se encontró un odds ratio (OR) de 14,52 (IC 95%:6,47-32,59) para la asociación entre las variables estudiadas. Utilizando atopía familiar como parámetro de estratificación se obtuvo un OR de Mantel-Haenszel de 13,14 (IC 95%: 5,82-29,67) para la asociación entre infección viral del tracto respiratorio bajo con el desarrollo de sibilancias respiratorias. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que los niños que presentan SRRR, tienen 14,52 veces más probabilidades de haber presentado infección viral del tracto respiratorio bajo en los 2 primeros años de vida, que los niños que no presentan SRRR. Esta asociación es independiente del antecedente de atopía familiar.

PALABRAS CLAVE: Neumonía viral, asma, pediatría. (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Objectives: To determine the association between lower viral respiratory tract infection in the first two years of life and the development of reversible recurrent respiratory wheezing (RRRW) in children. **Methods:** Case-control (1:1) study involving 400 children ($\alpha= 5\%$; $\beta= 20\%$). Cases were children with RRRW who attended the emergency room

¹ Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

² Master Program in Vaccinology and Pharmaceutical Clinical Development, Universidad de Siena. Siena, Italia.

³ Hospital Regional de Lambayeque. Chiclayo, Perú.

⁴ Departamento de Pediatría, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.

^a Médico-Cirujano;

^b Médico Pediatra;

^c MSc student;

^d Médico Gastroenterólogo

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

and the outpatient clinic of Hospital Nacional Cayetano Heredia between may and august 2009, controls were 200 children matched by age, gender and service of attendance. The history of viral upper respiratory tract infection was obtained by interviewing parents and it was corroborated with chart review. **Results:** An odds ratio (OR) of 14.52 (95% CI: 6.47-32.59) was found for the association between the variables studied. Stratifying by history of family atopy, an OR of 13.14 (95% CI: 5.82-29.67) was found for the association between RRRW and lower viral respiratory tract infection using the Mantel-Haenszel test. **Conclusions:** The results of this study indicate that children with RRRW had 14.42 times more chances to have had a lower viral respiratory tract infection in the first two years of life than those without, and that this association is independent of the history of family atopy.

KEYWORDS: Pneumonia, viral, asthma, paediatrics. (**Source:** MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es un síndrome complejo con muchos fenotipos clínicos tanto en niños como adultos (1,2). Sus principales características incluyen un grado variable de inflamación y obstrucción de la vía aérea, e hiperactividad bronquial (3).

Para muchos pacientes, la enfermedad inicia en la infancia, y tanto los factores genéticos (atopia) (4,5), como los factores ambientales (virus, alérgenos, exposiciones ocupacionales) (6-8), contribuyen en su desarrollo y evolución. Para comprender los mecanismos patogénicos de las distintas variables del asma, es esencial identificar los factores que inician, intensifican y modulan la respuesta inflamatoria de la vía aérea, determinando cómo estos procesos inmunológicos y biológicos pueden causar anormalidades en la misma. Cabe resaltar, que el diagnóstico de esta entidad ha sido materia de discusión en la población pediátrica, especialmente en la población menor a los 6 años de edad, puesto que se limita a ser un diagnóstico clínico con diferentes fenotipos. Por ello, algunos autores prefieren emplear el término de sibilancias respiratorias recurrentes reversibles (SRRR) (2,9,10).

La asociación de las infecciones virales en la vida temprana y el desarrollo de SRRR ha sido mostrada en diversos estudios, particularmente posterior a cuadros de bronquiolitis (11,12). Sin embargo, algunos estudios muestran hallazgos distintos, y en nuestro medio no se ha descrito del todo esta asociación.

El objetivo del estudio fue determinar la asociación entre infección viral del tracto respiratorio bajo en los 2 primeros años de vida con el desarrollo de SRRR, en niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y Población: Estudio caso-control, con casos incidentes y controles hospitalarios. Se calculó el tamaño de la muestra, con 95% de confianza y 80% de poder; obteniéndose un total de 374 pacientes, 187 casos y 187 controles. Se realizó un muestro por conveniencia, incluyéndose niños mayores de tres años y menores de ocho años, que acudieron a la consulta externa pediátrica y por emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), entre mayo del 2009 y agosto de 2009.

Criterios de inclusión y exclusión: Para la selección de los casos se tomó como criterio de inclusión: a) edad mayor a los 3 años y menor a los 8 años, y b) diagnóstico de SRRR que se hayan presentado a partir de los dos años de edad. Para la selección de los controles, se tomó como criterio de inclusión: a) edad mayor a los 3 años y menor a los 8 años, y b) pacientes que nunca hayan presentado el antecedente de SRRR o uso habitual de β_2 agonistas a partir de los dos años de edad.

Los criterios de exclusión para los casos y los controles fueron: a) pacientes que presenten algún grado de inmunosupresión, ya sea primaria, secundaria, congénita o adquirida, b) pacientes que presenten alguna enfermedad pulmonar de base predisponente al desarrollo de cuadros de sibilancias respiratorias o similares, como fibrosis quística, malformaciones pulmonares, enfermedades cardiovasculares, y c) pacientes con antecedente de neumonía bacteriana clínica, o demostrada.

Definición de enfermedad (Variable dependiente): Se consideró la presencia de SRRR cuando el niño presentaba historia compatible con episodios de

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

bronco-espasmo, documentado en consulta ambulatoria, en emergencia, u hospitalización; y que este sea reversible a la administración de β_2 agonistas. Debían de presentar más de un episodio, considerándose los episodios a partir de los 2 años de edad. El diagnóstico fue realizado clínicamente por los médicos pediatras del hospital, sin utilizarse pruebas inmunológicas, espirométricas, radiográficas o de algún otro tipo. El dato fue consignado mediante entrevista directa con los padres del paciente.

Definición de exposición (Variable independiente): Se consideró positivo el antecedente de infección del tracto respiratorio bajo por enfermedad viral cuando ocurrió a una edad menor de 2 años, con una historia de un cuadro clínico de tos, fiebre o dificultad respiratoria y al examen físico polipnea, tirajes, sibilancias y subcrepitanes. Se evaluó en la evolución del cuadro, la remisión sin uso de antibióticos, empleo de β_2 agonistas, un tiempo de enfermedad de 5 a 7 días, y el requerimiento de hospitalización. Estos datos se preguntaron a los padres de los pacientes mediante un cuestionario directo, y eran corroborados en la historia clínica del paciente.

Procedimiento: Las diferentes determinaciones las llevaron a cabo dos grupos de 2 personas cada uno. El primer grupo estuvo encargado de realizar las entrevistas directas a los padres de los pacientes para la captación de los participantes. Se distribuyeron en el área de consulta externa de pediatría y emergencia pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia, donde con la ayuda del personal de estos servicios se identificaban a los pacientes con el diagnóstico de SRRR. Con la aprobación del consentimiento informado, se procedía a encuestar a los padres de los pacientes, buscando los criterios de inclusión y exclusión, y buscando el antecedente de infección del tracto respiratorio bajo por enfermedad viral mediante el cuestionario ya mencionado.

Tras la captación de cada paciente asignado como caso, inmediatamente se procedía a buscar un control de similares características en cuanto a sexo, edad y servicio de procedencia, buscando en ellos también el antecedente de infección del tracto respiratorio bajo por enfermedad viral. A cada paciente se le asignó un número, y se creó un listado únicamente con el número asignado, el nombre del paciente y número de historia clínica. Dicha lista fue distribuida al segundo grupo que, desconociendo el diagnóstico y el antecedente de los pacientes, procedían a revisar en las historias clínicas el antecedente de infección respiratoria baja por enfermedades virales, evitándose así el sesgo del observador.

Otras variables: En los pacientes encuestados, se buscó la variable de antecedente de atopia familiar. Dicha variable fue incluida en el análisis como un factor de confusión y fue el determinante de los estratos en el análisis estratificado. Se definió como la presencia de un familiar de primer grado (padre, madre o hermano) con antecedente de asma bronquial, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

Análisis estadístico: Se utilizó el programa Open Epi 2.2 para determinar las medidas de frecuencias, utilizando la prueba de chi-cuadrado para determinar los intervalos de confianza y la prueba de chi-cuadrado de Mantel-Haenszel para el análisis estratificado. Se calculó el odds ratio (OR) para la variable independiente estudiada y su relación con el desarrollo de SRRR. Posteriormente se hizo el análisis estratificado con la variable de antecedente de atopia como indicador de cada subgrupo.

Ética: El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Se encuestó a 400 padres de niños de 3 a 8 años de edad, que cumplieron los criterios de inclusión; la población de estudio estuvo conformada por 253 niños y 147 niñas.

Los casos fueron 200 niños, 130 de sexo masculino y 70 de sexo femenino, siendo la edad promedio de 5,3 años; los controles fueron 200 niños, guardándose una relación de un control por cada caso. De los controles 123 fueron de sexo masculino y 77 de sexo femenino, siendo la edad promedio de 5,5 años.

Se obtuvo una asociación significativa y positiva entre la presencia de infección viral del tracto respiratorio bajo en los dos primeros años de vida con el desarrollo de SRRR, el OR fue 14,52 (IC 95%: 6,47-32,59) ($p < 0,05$) (Tabla 1).

En el análisis estratificado, se obtuvo un OR de 13,41 (IC 95%: 2,97-60,44) ($p < 0,05$) para los niños con antecedentes de atopia familiar, y OR = 13,02 (IC 95%: 4,95-34,22) ($p < 0,05$) para los que no presentaban antecedente de atopia familiar (Tabla 2). Tras el análisis, se obtuvo un OR de Mantel-Haenszel de 13,14 (IC 95%: 5,82-29,67) ($p < 0,05$) (Tabla 2).

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Tabla 1. Relación entre infección viral del tracto respiratorio bajo en los 2 primeros años de vida y desarrollo de sibilancias respiratorias recurrentes reversibles en niños de 3 a 8 años que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia, Perú.

Variable	Sibilancias respiratorias recurrentes reversibles		Total
	Presente (Casos)	Ausente (Controles)	
Infección viral del tracto respiratorio bajo	69 (34,5%)	7 (3,5%)	76
No infección viral del tracto respiratorio bajo	131 (65,5%)	193 (96,5%)	324
Total	200 (100%)	200 (100%)	400

OR: 14,52 IC 95%:6,47-32,59

p<0,0000001

Tabla 2. Relación entre infección viral del tracto respiratorio bajo en los 2 primeros años de vida y desarrollo de sibilancias respiratorias recurrentes reversibles en niños de 3 a 8 años que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia, Perú; estratificado por antecedente de atopia familiar (*).

Variable	Sibilancias respiratorias recurrentes reversibles		Total
	Presente (Casos)	Ausente (Controles)	
A) Antecedente de atopia familiar positivo			
Infección viral del tracto respiratorio bajo	31 (45,58%)	2 (5,88%)	33
No infección viral del tracto respiratorio bajo	37 (54,42%)	32 (94,12%)	69
Total	68 (100%)	34 (100%)	102
B) Antecedente de atopia familiar negativo			
Infección Viral del Tracto Respiratorio Bajo	38 (28,79%)	5 (3,01%)	43
No Infección Viral del Tracto Respiratorio Bajo	94 (71,21%)	161 (96,99%)	255
Total	132 (100%)	166 (100%)	298

OR estrato atopia familiar positivo: 13,41 IC 95% 2,97- 60,44; p=0,0000533

OR estrato atopia familiar negativo: 13,02 IC 95% 4,95 - 34,22; p<0,0000001

OR Mantel-Haenszel: 13,14 IC 95% 5,82 - 29,67; p<0,0000001

* Incluye Rinitis Alérgica, Asma Bronquial y Dermatitis Atópica

DISCUSIÓN

Actualmente se reconocen como factores de riesgo para el desarrollo de SRRR: Antecedente de atopia familiar, exposición temprana al humo de tabaco, polución, alérgenos comunes y obesidad (3,13). No obstante, otros factores siguen teniendo un rol controversial. Entre ellos tenemos a las dietas ricas en minerales en la infancia, la presencia de lactancia materna exclusiva, y concretamente, la exposición temprana a infecciones (13,14).

Se ha estudiado la relación existente entre las infecciones virales en la infancia en el tracto respiratorio inferior con el desarrollo de SRRR, en particular con el virus sincitial respiratorio (VSR) y el virus parainfluenza (6,12,14-18). Nuestro estudio encontró que existía una asociación entre las variables

estudiadas, estimando que los niños que presentan SRRR, posteriores a los 2 años de vida, tienen 14,5 veces más probabilidad de haber tenido, al menos, un episodio de infección viral del tracto respiratorio bajo durante la infancia requiriendo hospitalización, en comparación con aquellos niños que no presentan sibilancias. Si bien no se realizó la distinción del agente etiológico viral en el presente estudio, lo más probable es que la mayoría de pacientes con exposición positiva, hayan tenido una infección por VSR. No tenemos datos epidemiológicos exactos en nuestro medio, pero en revisiones extranjeras se estima que, en menores de 2 años el VSR es el agente más frecuente en las infecciones virales del tracto respiratorio (14,16).

El rol de las infecciones virales en la vida temprana y el desarrollo de SRRR es motivo de discusión y debate. Pese a que se sugiere que las infecciones

tempranas en la infancia podrían disminuir la probabilidad de desarrollar SRRR (“Teoría de la higiene y atopia”) (19), se sabe que los virus son potentes desencadenantes de exacerbaciones de esta enfermedad en todos los grupos etarios (1,18,20). Se ha demostrado también, que la bronquiolitis por VSR, si es temprana en la infancia y severa, podría incrementar el riesgo de episodios de sibilancias hacia la época escolar (11,12).

Factores propios del huésped como reducción en la función pulmonar y respuestas inmunes inmaduras al nacimiento podrían contribuir a la expresión de SRRR inducidos por las infecciones virales (13). Algunos estudios han postulado mecanismos inmunológicos y neurobiológicos que sustentan esta asociación.

El rol de los virus respiratorios en el desarrollo de sibilancias, se relaciona por su similitud en cuanto a la respuesta inflamatoria, que se aprecia durante los cuadros de sibilancias respiratorias. La infección por el VSR se asocia con una respuesta de células T caracterizada por una producción primaria de citoquinas del tipo 2 – helper (Th2), la misma que se observa en los episodios de SRRR. Ambas comparten el reclutamiento de las células T y eosinófilos, y la segregación de mediadores solubles como la histamina, kininas y leucotrienos (11,16,21).

En los niños con antecedente de bronquiolitis, se ha encontrado que hay una mayor frecuencia de sibilancias severas en aquellos que tienen niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE) específica para VSR y parainfluenza en sus secreciones, sugiriendo que estos anticuerpos inducidos por los virus aumentan la segregación de los mediadores inflamatorios importantes en la hiperreactividad bronquial (11,21-23). Además, se reconoce que un mecanismo causal para las sibilancias por el VSR, estaría en relación con la alteración de las vías neurales que median la reactividad de la vía aérea (24). Si bien estos estudios sustentan los resultados encontrados en el nuestro, existen otras teorías, apoyando que la capacidad de inmunomodulación que presentan las distintas entidades virales, podrían conferir una asociación protectora para el desarrollo de SRRR.

El estudio de Martínez y col (25), postula que al nacimiento la respuesta inflamatoria es normalmente mediada por las células tipo Th2. Esta respuesta posteriormente cambiaría a un patrón mediado principalmente por células tipo Th1, como resultado de la estimulación por múltiples infecciones virales en

la vida temprana. Así habría un viraje de la respuesta inmunológica hacia una respuesta Th1 sobre una respuesta Th2 que conferiría protección contra el desarrollo de sibilancias. Esta hipótesis es apoyada por el estudio de Ball y col (26), que muestra que los niños con niveles de exposición incrementados a enfermedades infecciosas y que tienen hermanos mayores, presentan un incremento del riesgo para sibilancias a la edad de 2 años, pero este riesgo decrece entre los 6 y 13 años de edad.

Colectivamente, estos estudios sugieren que algunos virus respiratorios tienen la capacidad de modular los componentes de la respuesta inmunológica, como el VSR para la respuesta Th1/Th2 produciendo un desequilibrio entre la respuesta inmune innata y adaptativa con características pro-inflamatorias, pudiendo tener participación en la expresión de SRRR, tanto en personas con factores de riesgo preexistentes como en las que no los poseen. En efecto, hoy se discute fundamentalmente si la infección viral es un agente causal directo o un desencadenante en personas predispuestas (10,11,27). Si bien, es difícil corroborar esta hipótesis, dado que se requerirían estudios prospectivos donde se pudiera ir controlando los cambios en la respuesta inmunológica ante cada modulador de la misma.

Una fortaleza del presente estudio que pretende explorar dicha hipótesis, es el análisis estratificado con una condición preexistente de los pacientes estudiados, el antecedente de familiares con atopia, cuyo riesgo para el desarrollo de SRRR, ha sido ya ampliamente estudiado (3,13). Se consideró únicamente cuando sólo un familiar directo presentaba dicho antecedente, puesto que, de ser más de uno el riesgo incrementa, y hubiesen sido grupos heterogéneos en cuanto a la variable a estratificar. Los resultados mostraron un OR muy similar, que apoyan la hipótesis que el riesgo del desarrollo de SRRR, encontrado en el análisis crudo, para los pacientes con el antecedente de infección viral del tracto respiratorio bajo, es independiente del antecedente de atopia familiar. Otra fortaleza de nuestro estudio estuvo en la captación de pacientes, que fue realizada por un grupo diferente al que corroboró el antecedente de la infección del tracto respiratorio; cegando ambos grupos de observadores y eliminando así el sesgo del examinador.

Las limitaciones de nuestro estudio están sujetas básicamente al tipo y diseño del mismo. Quizá la más importante es la incapacidad de poder controlar otros factores de confusión, como exposición temprana

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

a alérgenos, ingesta de dieta, presencia de lactancia materna exclusiva en la infancia, procedencia de lugar urbano o rural, entre otros. También es importante mencionar que utilizamos un muestreo por conveniencia, habiendo sido mejor un muestreo aleatorio, el cual no se realizó por cuestiones logísticas.

Nuestro estudio presenta un tamaño de muestra importante y un diseño pareado que aumenta su poder estadístico. Aunque se intentó, nos fue muy difícil poder realizar un estudio completamente pareado, tratando de homogenizar a los casos y los controles; pero algunos otros factores importantes, como raza, lugar de procedencia o antecedentes de exposición en la infancia, no pudieron ser tamizados, por la importante pérdida de tamaño de muestra que hubiese significado.

La asociación encontrada en nuestro estudio puede tener implicaciones trascendentales para la prevención de SRRR, gracias a la presencia de nuevas técnicas diagnósticas que nos permite identificar a los agentes virales implicados en las infecciones del tracto respiratorio, así como el advenimiento de estrategias terapéuticas y preventivas (28). Por eso creemos importante que se desarrollen estudios prospectivos, controlando las distintas limitaciones encontradas en el nuestro.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que hay una asociación importante entre la presencia de infecciones respiratorias del tracto inferior en los primeros 2 años de vida y el desarrollo ulterior de SRRR en la infancia.

Agradecimientos:

A Miguel Egoavil Ayala y Patricia Socualaya Sotomayor por su ayuda en la recolección de datos; y a los médicos del Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia por su colaboración. Queremos rendir homenaje al Dr. Francisco Tejada Reátegui, cuya encomiable labor en vida, ha hecho posible este trabajo y el cumplimiento de las aspiraciones de los jóvenes investigadores en el Perú. Su legado estará siempre presente, "*Spiritus ubi vult spirat*".

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El trabajo fue financiado en su totalidad por la Beca Anual de Medicina 2008 "Francisco Tejada y

Semíramis Reátegui", otorgada por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de autoría:

WAGV; CMHT: Diseño del estudio, recolección de los datos, interpretación de los resultados, redacción del artículo y aprobación final del manuscrito a ser publicado; **HHD:** Diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados, revisión crítica y aprobación final del artículo a ser publicado.

Correspondencia:

Walter Alfredo Goycochea Valdivia
Av. El Sauce 311 Urb. El Pedregal de Higuiereta,
Surquillo, Lima, Perú.
Correo electrónico: alfgova@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lozano J, Yañez L, Lapadula M, et al. Asma agudo severo en niños: ¿Fenotipo diferente? *Rev Chil Enf Respir.* 2012; 28:272–6.
2. Kuehni CE. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: New recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Swiss MedWkly.* 2005; 135(7-8):95–100.
3. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med.* 2001; 344(5):350–62.
4. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature.* 1999; 402(S6760):B5–11.
5. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol.* 1998; 160(10):4730–7.
6. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999; 354(9178):541–5.
7. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(2):564–70.
8. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet.* 1997; 349(9063):1465–9.
9. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008; 32(4):1096–110.

10. Valcárcel I, Razón R, Ramos LT, et al. Sibilancias recurrentes en el niño. *Rev Cubana Pediatr* (Internet). 2008 (Citado el 25 de enero del 2016); 80(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000400001&lng=es
11. Mejías A, Chavez-Bueno S, Rios AM, et al. Asma y virus respiratorio sincitial. Nuevas oportunidades de intervención terapéutica. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(3):252-60.
12. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(1):91-100.
13. Eder W, Ege MJ. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006; 355:2226-35.
14. Maffey AF, Venialgo CM, Barrero PR, et al. Nuevos virus respiratorios en niños de 2 meses a 3 años con sibilancias recurrentes. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(4):302-9.
15. Zomer-Kooijker K, Van Der Ent CK, Ermers MJJ, Uiterwaal CSPM, Rovers MM, Bont LJ. Increased risk of wheeze and decreased lung function after respiratory syncytial virus infection. *PLoS One*. 2014; 9(1):3-8.
16. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001; 344(25):1917-28.
17. Calvo M. Virus respiratorio sincicial y sibilancias en el niño: desde la bronquitis al asma. *Pediatr día*. 2005; 21(2):8-11.
18. Dalamón RS. Sibilancias e infección. *HD Publ Cient Hosp Durand*. 2003; 1(3):103-4.
19. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(4):860-5.
20. Corne JM, Marshall C, Smith S, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: A longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002; 359(9309):831-4.
21. Welliver RC. Immunologic mechanisms of virus-induced wheezing and asthma. *J Pediatr*. 1999; 135(2):14-20.
22. Maldonado AM, Torres CV, Taranilla AG, Zamora A, Witowski ME. Modificaciones inmunológicas por virus respiratorio sincicial (VRS) en niños alérgicos. *Arch Alerg Inmunol Clin*. 2001; 32(3):84-92.
23. Croce VH. Virus respiratorios y respuesta inmune. *Arch Argent Alerg Inmunol Clín*. 1994; 25(3):145-6.
24. Larsen GL, Colasurdo GN. Neural control mechanisms within airways: disruption by respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. 1999; 135(2):21-7.
25. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. *N Engl J Med*. 1995; 332(3):133-8.
26. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000; 343(8):538-43.
27. Angelakou V, Bitsori M, Galanakis E. Asthma and early childhood infectious disease. Infection is trigger rather than cause. *BMJ*. 200; 323:164.
28. Haynes LM. Progress and challenges in RSV prophylaxis and vaccine development. *J Infect Dis*. 2013; 208(S3):177-83.

Recibido: 17/03/2015

Aceptado: 24/06/2016