

Virus y asma

ML. García García^a, C. Calvo Rey^b

^aJefe de Servicio, ^bJefe de Sección.

Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10:653-67
M.º Luz García García, marialuzgarcia@terra.es

Resumen

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, con dos componentes esenciales: la inflamación y el remodelado de la vía aérea. Los cambios fisiopatológicos subyacentes son el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, entre los cuales figuran con una gran importancia los virus respiratorios.

La asociación epidemiológica entre la bronquiolitis vírica en la infancia, especialmente asociada a virus respiratorio sincitial (VRS), y el desarrollo posterior de asma se ha descrito desde hace décadas. La distinta respuesta de los niños tras la infección por VRS podría depender de factores genéticos relacionados con el balance inmunológico de los linfocitos Th1/Th2. Además varios polimorfismos genéticos se han asociado con cambios en las citoquinas, con los niveles de IgE y con aumento en la frecuencia de los episodios de sibilancias. Por otro lado, en los últimos años se ha observado que no solo la bronquiolitis por VRS es un factor de riesgo de asma en la infancia, sino que la infección por otros virus como metapneumovirus humano y rinovirus pueden suponer un riesgo incluso mayor. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que algunas infecciones, sobre todo si ocurren en edades muy precoces, pueden proteger del desarrollo de asma.

La relación de los virus respiratorios con las exacerbaciones asmáticas también es conocida desde hace mucho tiempo, aunque los estudios iniciales referían tasas de detección viral de entre el 10% y el 25% de las crisis asmáticas. Recientemente los estudios basados en técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han aumentado considerablemente la proporción de exacerbaciones asmáticas asociadas a virus. De entre ellos, VRS y rinovirus son los más frecuentes. Aunque no está totalmente aclarado el mecanismo por el que los virus desencadenan exacerbaciones asmáticas en sujetos predispuestos, se han implicado diversos mediadores inflamatorios, fundamentalmente interleucinas, que estimulan el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea. La liberación de los productos derivados de la activación de estas células (proteína catiónica eosinofílica, elastasa, etc.) pueden contribuir a la fisiopatología de la obstrucción asmática.

Palabras clave: Asma, Virus respiratorios, Bronquiolitis, Niños.

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory airway disease with two essential components: bronchial inflammation and airway remodelling. The pathophysiologic patterns arise from an intricate network of interactions between genetic and environmental factors, including mainly respiratory viruses.

Epidemiologic association between viral bronchiolitis in infancy, mainly RSV bronchiolitis, and asthma development later in life has been described for decades. The different children response after RSV infection might depend on genetic factors related with Th1/Th2 immunologic balance. Furthermore, several genetic polymorphisms have been associated with changes in cytokines, IgE levels and higher frequency of wheezing episodes. In the other hand, recent studies have shown that other viruses as rhinovirus and human metapneumovirus might impose an even higher risk or asthma than RSV. However, other studies have shown that some infections, especially those occurred early in life, might protect for asthma development.

An association between colds and asthma exacerbations has long been recognized, but early studies yielded low virus detection rates of approximately 10%-25%. Recently the use of polymerase chain reaction (PCR)-based methods, has shown that respiratory viruses are responsible for a much higher proportion of asthma exacerbations. RSV and rhinovirus are by far the most frequent. The exact molecular mechanisms by which viruses cause exacerbations in predisposed subjects remain unclear. However, several inflammatory mediators, mainly IL-6, IL-8, IL-11 and IL-16, that lead to an influx of inflammatory cells into the airway, have been implicated. The release of inflammatory cell products (eosinophil cationic protein, elastase, etc) might also contribute to the pathophysiology of asthmatic obstruction.

Key words: Asthma, Respiratory virus, Bronchiolitis, Children.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea caracterizada por hiperrespuesta bronquial frente a una amplia variedad de estímulos, episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria y tos, que se asocia con una obstrucción reversible al flujo aéreo. La enorme repercusión de esta patología se debe a que es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, afectando a más de 155 millones de personas en todo el mundo, con una incidencia en aumento especialmente en los países desarrollados¹.

Las evidencias científicas actuales sugieren que los dos componentes esenciales del fenotipo asmático son la inflamación bronquial (fundamentalmente a expensas de linfocitos T, eosinófilos y mastocitos) y el remodelado de la vía aérea, caracterizado por cambios estructurales que afectan a la capa epitelial, subepitelial, al músculo liso y a los vasos bronquiales². Estos cambios fisiopatológicos son el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, entre los que se incluyen alérgenos, contaminantes ambientales y agentes infecciosos. Aunque

las infecciones bacterianas se han relacionado con el asma, no cabe duda de que las infecciones virales las superan en frecuencia y probablemente en importancia. Los virus pueden actuar no solo como desencadenantes de una exacerbación en un paciente asmático, sino también como inductores o facilitadores del desarrollo a largo plazo de la enfermedad asmática. A lo largo de este artículo se expondrá en primer lugar una revisión del papel de los virus como inductores de asma y, a continuación, se hará un breve resumen del estado actual del conocimiento acerca del papel de los virus en las exacerbaciones asmáticas.

Asociación entre infecciones respiratorias en la infancia y desarrollo de asma

La bronquiolitis es la infección viral asociada a sibilancias más frecuente en la infancia, y comparte algunas características clínicas con el asma. El virus respiratorio sincitial (VRS) causa aproximadamente el 70% de todas ellas, seguido por rinovirus, bocavirus (HBoV), adenovirus o metapneumovirus (hMPV)³. Prácticamente la totalidad de los niños han sido infectados por VRS a la edad de 2 años, pero solo una pequeña proporción de ellos desarrolla como manifestación

clínica una bronquiolitis⁴. A su vez solo el 1-2% de las bronquiolitis son lo suficientemente graves como para requerir ingreso hospitalario. Es evidente que deben existir determinados factores del huésped, como tabaquismo pasivo, menor de edad en el momento de la infección o escaso tamaño pulmonar, que favorecen la aparición de síntomas de vías aéreas inferiores tras las infecciones virales. Sin embargo, la cuestión que está por resolver es si el hecho de sufrir una bronquiolitis favorece el desarrollo posterior de asma o si estos niños que presentan formas más graves de infección respiratoria son más susceptibles al desarrollo de asma por una susceptibilidad genética (incluyendo la atopia) o por una función pulmonar anormal.

La asociación epidemiológica entre bronquiolitis vírica en la infancia y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y/o asma ha sido motivo de estudio y polémica desde hace décadas. La diferente metodología empleada en los estudios que han evaluado esta asociación, ha dificultado la obtención de conclusiones que inequívocamente demostraran que la bronquiolitis viral en la infancia supone un riesgo elevado para el desarrollo de asma. Sin embargo, dos estudios prospectivos recientes^{5,6} han mostrado que el antecedente de una bronquiolitis por VRS

es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias recurrentes y de asma diagnosticado por un médico. Además, si la bronquiolitis es lo suficientemente grave como para requerir ingreso hospitalario, el riesgo de asma se prolonga al menos hasta los 13 años de edad y se asocia también con sensibilización alérgica posterior⁶.

Existen diversos mecanismos celulares y moleculares que pueden contribuir a la aparición de un fenotipo atópico en niños y adolescentes con antecedente de bronquiolitis grave causada por VRS durante la infancia. El VRS puede aumentar el riesgo de sensibilización alérgica al favorecer la creación de un microambiente en los bronquios y bronquiolos caracterizado por niveles elevados de interleucina 4 (IL4)⁷. Esta citoquina es uno de los factores más importantes en la expansión de los linfocitos Th2, que son las células implicadas primariamente en la patogénesis del proceso alérgico. Por otro lado, la IL4 estimula directamente la producción de IgE por parte de los linfocitos B.

El diferente comportamiento biológico que puede ocurrir tras una infección por VRS se puede explicar por la tendencia natural de la mayoría de los niños a desarrollar, tras una infección leve por VRS, una respuesta predominantemente Th1, caracterizada por una intensa producción

de interferon- γ (IFN- γ). En cambio, en niños muy pequeños con bronquiolitis grave puede ocurrir con más facilidad una respuesta predominantemente Th2 asociada con niveles elevados de IL4⁸. A este respecto se ha sugerido que la susceptibilidad individual para el desarrollo de sensibilización alérgica y de infecciones clínicamente graves puede deberse a factores genéticos. En particular, un retraso determinado genéticamente en la maduración fisiológica postnatal hacia el fenotipo Th1 desde el fenotipo fetal Th2, podría predisponer a la amplificación y propagación en la vía aérea de los eventos inflamatorios desencadenados por los virus respiratorios. Esta hipótesis se ha visto confirmada por la alta frecuencia con la que se ha detectado en el brazo largo del cromosoma 5 un haplotipo (polimorfismo -589T del gen de IL4) en 105 niños coreanos hospitalizados por infecciones graves por VRS con sobreexpresión de IL4⁹.

Por último, tampoco hay que olvidar que el VRS puede contribuir a la inflamación neurogénica de la vía aérea, induciendo la expresión de los receptores bronquiales NK-1 estimulados por la sustancia P. Este efecto puede amplificar la acción proinflamatoria de la sustancia P liberada por las terminaciones nerviosas de las fibras C sin mielina. La importancia de este mecanismo se ha documentado ex-

perimentalmente por la eficacia del anticuerpo monoclonal palivizumab, dirigido contra la proteína viral F, que reduce la excesiva inflamación neural encontrada en la vía aérea de las ratas infectadas por VRS¹⁰.

Las interacciones entre los virus y el huésped son multidireccionales y dinámicas en el sentido de que la atopia puede influir en la respuesta de la vía aérea frente a las infecciones virales¹¹, las infecciones virales pueden influir en el desarrollo de alergias y además pueden ocurrir interacciones en las personas expuestas simultáneamente a virus y alérgenos¹². Además, algunos factores genéticos en el huésped y determinados polimorfismos pueden influir en el desarrollo de asma^{13,14}.

Por tanto, aunque el asma es probablemente una enfermedad o síndrome heterogéneo, se puede afirmar que existen tres factores y/o eventos que pueden influir de forma significativa en su aparición en la primera década de la vida:

- Alteraciones del sistema inmune, que parecen estar definidos por el concepto de disregulación de las citoquinas.
- Infecciones virales del tracto respiratorio inferior.
- Alguna forma de interacción entre los genes y el ambiente que debe ocurrir en un periodo crítico del

desarrollo del sistema inmune o del pulmón.

Con objeto de determinar y definir la importancia de estos tres factores en la patogénesis del asma, se puso en marcha en el año 1998 el estudio COAST (*Childhood Origins of Asthma*). El objetivo era evaluar la relación entre las infecciones virales (y otros factores ambientales), la disregulación de citoquinas (desde una perspectiva inmunológica y genética) y el desarrollo de enfermedades alérgicas y/o asma en una cohorte de 289 recién nacidos de alto riesgo por los antecedentes de asma y/o alergia de sus padres¹⁵. Durante el seguimiento se documentaron los episodios de sibilancias y se estudió la etiología viral mediante cultivo y PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de muestras nasales. Además se evaluó al nacimiento y anualmente, el perfil de respuesta de determinadas citoquinas (IFN- γ , IL-5, IL-13, IL-10) frente a mitógenos y a diversos antígenos. Algunos de los resultados más significativos se exponen a continuación.

Patrón de respuesta de citoquinas e infecciones virales

Se observó una relación inversa entre la respuesta de IFN- γ en sangre de cordón y el número de infecciones virales moderadas y graves durante el primer año de vida, de forma que la secreción vigorosa de

IFN- γ se asoció con menos infecciones. Esta correlación fue más intensa en los niños que acudían a guardería y en los que tenían algún hermano y, por tanto, estaban más expuestos a las infecciones respiratorias. No se encontró correlación significativa entre las infecciones virales sintomáticas en la infancia y otras citoquinas de sangre de cordón (IL-5, IL-13, IL-10). La asistencia a guardería y/o el tener hermanos aumentó significativamente la probabilidad de contraer infecciones por VRS (1,5 a 1,6 veces) y por rinovirus (1,8 a 2,1 veces).

Estos resultados sugieren que la respuesta neonatal de IFN- γ puede influir en la actividad antiviral o puede representar un marcador de maduración inmune antiviral. Inversamente, también se encontró que la frecuencia de infecciones virales en la infancia aumentaba la respuesta de IFN- γ al año de edad. Estos últimos hallazgos apoyan la hipótesis de la higiene y su predicción de que el número de infecciones en la primera infancia podrían influir en el balance inmunológico Th-1/Th-2¹⁶.

Relación entre la etiología de las infecciones virales y el desarrollo posterior de asma

En el estudio COAST se evaluó también la relación entre la etiología y la

gravedad clínica de las infecciones respiratorias y el desarrollo posterior de asma. Solo el 1% de los niños incluidos presentó alguna infección respiratoria lo suficientemente grave como para requerir ingreso hospitalario, mostrando así que no solo las infecciones graves se asocian con mayor riesgo de asma a largo plazo.

Uno de los factores de riesgo más importantes para presentar sibilancias recurrentes a los 3 años de vida fueron las infecciones respiratorias, de forma que la *odds ratio* (OR) de desarrollar asma para los niños con infecciones respiratorias moderadas-graves sin sibilancias, fue de 3,6. En el caso de haber presentado al menos un episodio de sibilancias por VRS, era de 3,0 y si el episodio de sibilancias se asociaba a rinovirus, la OR era de 10.

Es decir, que cuando se consideró la etiología viral, la presencia de algún episodio de sibilancias por rinovirus durante el primer año de vida fue el predictor más importante de sibilancias recurrentes al tercer año (OR: 6,6; $P < 0,0001$). Estos datos, que han sido corroborados por otros estudios^{17,18}, sugieren que los lactantes que sufren sibilancias asociadas a rinovirus, aunque no sean suficientemente graves como para requerir ingreso, deberían ser

considerados pacientes de alto riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes posteriores. Algunos autores recomiendan incluso que estos niños sean seguidos de forma prospectiva durante la infancia para instaurar tratamiento adecuado y precoz en caso necesario¹⁹. En este sentido son muy interesantes los datos observados por Kusel *et al.*²⁰ que, aunque confirman el papel de las infecciones precoces por rinovirus y VRS como factor de riesgo de asma a los 5 años, sugieren que este aumento de riesgo es exclusivo para los niños que presentan alguna sensibilización alérgica antes de los 2 años de edad. Estos datos pueden ser explicados mediante dos teorías. Una de ellas y quizá la más aceptada actualmente, es que la sensibilización atópica precoz y las infecciones respiratorias graves son marcadores indirectos de un fenotipo asmático *per se*, sin que jueguen realmente un papel etiológico. En contra de ella y a favor de una relación causal, están los datos que muestran que la atopia y las infecciones respiratorias tienen un efecto aditivo en el riesgo de desarrollar asma. Kusel *et al.*²⁰ proponen una explicación alternativa según la cual la presencia simultánea de inflamación en la vía aérea inducida por virus y por alérgenos

durante un periodo de rápido crecimiento pulmonar y de remodelado, interacciona sinérgicamente para alterar la diferenciación tisular. Esta interacción resulta en un cambio deletéreo en las funciones respiratorias e inmunológicas que puede posteriormente manifestarse como sibilancias persistentes o asma²¹. Es posible, por tanto, que el impacto de las infecciones virales sobre el sistema inmune sea máximo cuando ocurre en los primeros meses de la vida, que parece ser el periodo de máxima susceptibilidad. De hecho, los niños nacidos entre agosto y enero, que tienen menos de 6 meses en la época de máxima circulación de los virus respiratorios, tienen mayor prevalencia de asma que los nacidos fuera de ese periodo²².

Otros virus recientemente descritos como el metapneumovirus humano (hMPV) se asocian también con bronquiolitis y exacerbaciones asmáticas en el niño²³. Es posible que, al igual que ocurre con los virus mencionados previamente, las bronquiolitis por hMPV en lactantes también supongan un riesgo elevado para el desarrollo de asma en los años posteriores. En un estudio realizado por nuestro grupo en el Hospital Severo Ochoa de Madrid, se ha evaluado la evolución respiratoria a los 3-5 años de

edad de lactantes ingresados por bronquiolitis por hMPV y se ha comparado con la de los niños de la misma edad ingresados en las mismas temporadas por bronquiolitis por VRS y con la de un grupo control de niños sin patología respiratoria en los primeros 2 años de vida. Los resultados demuestran que la bronquiolitis por hMPV es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma en la edad preescolar y que es al menos tan importante como la bronquiolitis por VRS. El antecedente de bronquiolitis por hMPV multiplica por 5 el riesgo de desarrollar asma a largo plazo²⁴.

Se desconoce con exactitud la naturaleza de la asociación entre bronquiolitis por hMPV y el desarrollo posterior de asma. Sin embargo, varios estudios publicados recientemente proporcionan alguna información. La infección aguda por hMPV en ratones se asocia con inflamación pulmonar a largo plazo²⁵. La infección primaria parece favorecer una respuesta inmune aberrante, caracterizada por la inducción de una respuesta tipo Th2 en fases tardías de la infección, que coincide con un aumento de la expresión de interleucina 10 y con replicación persistente del virus en el pulmón. Estos resultados, aunque prometedores, precisan ser corroborados y ampliados por nuevos estudios.

Polimorfismo genético y desarrollo de asma y atopia

En base a la importancia de la historia familiar de atopia en el desarrollo de sibilancias recurrentes y de asma, es evidente que la variación genética juega un papel clave en el desarrollo de atopia y de asma. Las interacciones entre las exposiciones ambientales (como las infecciones virales) y el genotipo pueden ser de particular importancia. En la cohorte del estudio COAST se evaluaron las variaciones de los genotipos en el contexto de los fenotipos clínicos e inmunológicos que pueden preceder al desarrollo de asma²⁶.

Varios polimorfismos se asociaron con cambios en las citoquinas y en los niveles de IgE. Por ejemplo, el alelo TGFN1-509T se asoció con aumento de los episodios de sibilancias por VRS en el primer año de vida.

En otro estudio reciente, se estudiaron 72 polimorfismos en 45 genes para evaluar los efectos de la interacción genes-ambiente en el desarrollo de la respuesta inmune en el primer año de vida²⁷. Se encontró que varios polimorfismos mostraban interacciones significativas con el perfil de respuesta de citoquinas Th2 durante el primer año de vida. Por ejemplo, los niños con el genotipo *Asp/Asp* en el locus 3-298 de la óxido nítrico sintetasa,

que no acudían a guardería, tenían los niveles más elevados de citoquinas Th2, mientras que las menores respuestas Th2 ocurrían en los niños con el mismo genotipo que sí acudían a guardería. Del mismo modo, los efectos interactivos de la exposición a la guardería con los genotipos FCE1 β Glu237Gly en la respuesta de IL-5 están relacionados con la mayor exposición a infecciones virales de los niños que acuden a guardería.

Por último, en un estudio realizado en Reino Unido se ha encontrado que en los niños que tras una bronquiolitis desarrollan asma, se transmite con una frecuencia mayor de la esperada una variante del gen de la IL8²⁸.

Para complicar aún más este complejo panorama, diversos estudios poblacionales han mostrado repetidamente que algunas infecciones virales o bacterianas pueden proteger del desarrollo de asma y de alergia. Esta controvertida teoría, denominada *hipótesis de la higiene*, fue postulada inicialmente por Strachan *et al.*²⁹ tras observar que el riesgo de desarrollar alergia y asma estaba inversamente relacionado con el número de niños en la familia. Estudios posteriores observaron resultados similares en los niños que acudían a guarderías³⁰. Estos datos han llevado a pensar que la exposición repetida a virus respiratorios en etapas preco-

ces de la vida, que indudablemente se transmiten con mayor facilidad en las familias de gran tamaño y en las guarderías, podría modular el desarrollo inmunológico, evitando la desviación de la respuesta inmune hacia la línea Th2, disminuyendo así la probabilidad de desarrollar asma y alergia. Abundando en esta línea se ha publicado recientemente un estudio realizado en animales, en el que se ha observado que la presencia de un predominio inmunológico de la línea Th1, sea natural o inducido, limita el desarrollo de hiperrespuesta e inflamación de la vía aérea tras una infección por VRS³¹. Es posible también que la respuesta inmunológica y, por tanto, la probabilidad de desarrollar o de resultar protegido frente al asma tras una infección por VRS, dependan del momento en que tiene lugar la infección. Kristjansson *et al.*⁷ observaron mayores niveles de IL4 en niños menores de 3 meses infectados por VRS en comparación con los mayores de esa edad. Esta respuesta inmune desarrollada en edades precoces conllevaría un proceso inflamatorio con afectación clínica y patológica más intensas, resultando en una estructura pulmonar alterada y una respuesta inmune con predominio Th2. La combinación de estos efectos puede dar lugar a alteraciones a largo plazo en la función pulmonar, con

cambios inflamatorios crónicos, remodelado y desarrollo de asma³². Por el contrario, las infecciones repetidas en edades más tardías, no tendrían este papel facilitador o inductor del asma, sino que podrían tener incluso un papel protector.

Estos resultados muestran la importancia y la complejidad de las interacciones genes-ambiente y sistema inmune en el desarrollo de asma y atopia en el niño y la necesidad de estudios que profundicen en esta línea de investigación, y que confirmen definitivamente si las infecciones virales pueden causar asma y/o alterar la expresión fenotípica en niños genéticamente predispuestos.

Virus respiratorios como desencadenantes de exacerbaciones asmáticas

El papel de los virus respiratorios como desencadenantes de crisis asmáticas en adultos y niños se conoce desde hace más de tres décadas. En los estudios iniciales, en los que el diagnóstico viral no estaba basado en métodos moleculares, se detectaba algún virus respiratorio entre el 10% y el 25% de las crisis de asma³³. En los últimos años el empleo de técnicas basadas en la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) ha permitido conocer que la proporción de exacerbaciones asociadas a virus es mucho

mayor, llegando al 63% en la serie de Khetsuriani *et al.*³⁴, al 80% en la serie de Johnston³⁵ o incluso al espectacular 95% en el estudio de Allander *et al.*³⁶.

Las infecciones por los distintos virus respiratorios son frecuentes y generalmente bien toleradas por los sujetos normales. En cambio, los asmáticos son más susceptibles a las infecciones de vías aéreas inferiores por virus respiratorios, que en ellos pueden manifestarse con síntomas más graves, dando lugar a hospitalizaciones frecuentes y siendo la principal causa de muerte relacionada con el asma³⁷. La razón exacta de esta distinta respuesta no está totalmente aclarada. Estudios recientes llevados a cabo por Wark *et al.*³⁸ y Contoli *et al.*³⁹ sugieren que la ausencia de una respuesta inmune innata eficiente, evidenciada por menores niveles de interferon en las células epiteliales de los pacientes asmáticos, puede favorecer la mayor replicación viral, dando lugar a una respuesta asmática exagerada.

Aunque prácticamente todos los virus respiratorios, incluyendo los nuevos metapneumovirus y bocavirus, se han asociado con exacerbaciones asmáticas, son el VRS y los rinovirus los más frecuentemente detectados en lactantes y escolares con asma^{40,41}. En los últimos años el rinovirus, que clásicamente se relaciona-

ba con infecciones respiratorias en niños mayores y adultos, está cobrando mayor importancia en la patología respiratoria de los niños más pequeños⁴². De hecho, un reciente estudio de cohortes realizado en 263 lactantes sugiere que el rinovirus es el patógeno más frecuente en el primer año de vida y el más importante inductor de sibilancias en el lactante⁴³. Sin embargo, a pesar de la indiscutible asociación epidemiológica entre las infecciones virales y el asma, no se conocen con exactitud los mecanismos celulares y moleculares en los que se basa esta asociación. La mayor parte del conocimiento disponible a este respecto se basa en el estudio de infecciones experimentales por rinovirus en voluntarios sanos. Por ello, esta revisión se centrará fundamentalmente en los mecanismos de las exacerbaciones inducidas por rinovirus.

Aunque el mecanismo por el que el rinovirus puede desencadenar sibilancias en niños susceptibles no está totalmente aclarado, se han propuesto varios mecanismos. Las células epiteliales respiratorias son las células huésped para la replicación del rinovirus y la capacidad de este virus para infectarlas parece depender de la densidad de receptores virales en la membrana celular. Más del 90% de los serotipos de rinovirus utilizan el receptor

de la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1), que tiene un alto grado de expresión en las células del epitelio bronquial, sobre todo durante la inflamación asmática de la vía aérea. El fenotipo asmático, que se asocia con aumento de la expresión de ICAM-1 en las células epiteliales bronquiales, podría asociarse con un aumento de la susceptibilidad y de las complicaciones derivadas de la infección por rinovirus⁴⁴. Además, diversos estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la infección por rinovirus promueve la secreción de varias citoquinas como IL-6, IL-8, IL-11 e IL-16 por parte de las células epiteliales. Se sabe que IL-6 e IL-8 son citoquinas proinflamatorias y además IL-8 es un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos. IL-11 puede tener una acción directa sobre la hiperrespuesta bronquial e IL-16 es un potente quimiotáctico para los linfocitos, activador de macrófagos y eosinófilos y parece ser un mediador muy importante en la patogénesis del asma y de la inflamación secundaria a la infección por rinovirus⁴⁵. La infección por rinovirus también promueve la secreción de RANTES, una quimiocina con actividad quimiotáctica para eosinófilos, monocitos y linfocitos T⁴⁶.

La producción de citoquinas por las células epiteliales en respuesta a la infección por rinovirus estimula el recluta-

miento de células inflamatorias, fundamentalmente eosinófilos y neutrófilos en la vía aérea⁴⁷. La elastasa, uno de los productos de degradación de los neutrófilos, favorece la obstrucción de la vía aérea y estimula la producción de moco. Otros productos derivados de la activación de los eosinófilos, como la proteína mayor básica y la proteína catiónica de los eosinófilos también tienen un papel relevante en la fisiopatología de la exacerbación asmática.

Sin embargo, como no todos los sujetos que sufren una infección por rinovirus presentan una exacerbación asmática, es lógico suponer que deben existir determinados factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad para presentar sibilancias tras una infección viral. Algunos de estos factores son el tabaquismo, las enfermedades pulmonares crónicas, la edad y por supuesto la presencia de asma. Igualmente las personas con escasa producción de interferon- γ tras las infecciones por rinovirus, es decir con una respuesta Th1 deficiente, tienen mayor riesgo de presentar sibilancias o formas graves de infección por rinovirus⁴⁸.

Es indiscutible, por tanto, que existe una asociación temporal entre las infecciones virales y las exacerbaciones asmáticas. Sin embargo, lo que no está totalmente aclarado es si esta relación es o no

causal. Un estudio llevado a cabo en 49 adultos con crisis asmáticas ha aportado alguna evidencia de causalidad al demostrar que los sujetos con crisis asociada a algún virus respiratorio, no solo tuvieron mayor gravedad clínica, sino que además presentaron mayores niveles de LDH (marcador de daño en la vía aérea inducido por virus y asociado con estancia hospitalaria prolongada) y mayor número de neutrófilos y de elastasa neutrofilica en el esputo que los pacientes con crisis asmáticas no infecciosas⁴⁹. Sin embargo, la elevada detección de rinovirus en sujetos sanos y la alta tasa de infecciones simultáneas dobles o múltiples, plantean dudas acerca del verdadero papel etiológico de estas infecciones. La utilización de técnicas moleculares cuantitativas ayudará sin duda a valorar con mayor exactitud el papel etiológico de los virus en las exacerbaciones asmáticas.

En resumen, aunque la mayoría de las exacerbaciones asmáticas en los niños se asocian con infecciones virales, fundamentalmente con el rinovirus, el papel de los virus en la patogénesis del asma no está totalmente dilucidado. Muy probablemente, las alteraciones en la respuesta inmune frente a las infecciones virales en sujetos genéticamente predispuestos sean los principales implicados en la asociación virus-asma.

Bibliografía

1. Redd SC. Asthma in the United States: burden and current theories. *Environ Health Perspect.* 2002;110:557-60.
2. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:789-815.
3. García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatric Pulmonol.* 2006;41:863-71.
4. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:S119-26.
5. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354:541-5.
6. Sigurs N, Gustafsson P, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:137-41.
7. Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Metcalfe C, Sigurs N, Openshaw PJM. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J.* 2002;20:376-82.
8. Kristjansson S, Bjarnason SP, Wennergren G, Palsdottir AH, Arnadottir T, Haraldsson A, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:805-11.
9. Choi EH, Lee HJ, Yoo T, Chanock SJ. A common haplotype of interleukin-4 gene IL4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children. *J Infect Dis.* 2002;186:1207-11.
10. Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:18-21.
11. Bardin PG, Fraenkel DJ, Sanderson G, Dorward M, Lau LC, Johnston SL, et al. Amplified rhinovirus colds in atopic subjects. *Clin Exp Allergy.* 1994;24:457-64.
12. Schwarze J, Johnston SL. Unravelling synergistic immune interactions between respiratory virus infections and allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1153-5.
13. Nakao F, Ihara K, Kusuhara K, Sasaki Y, Kinukawa N, Takabayashi A, et al. Association of IFN-gamma and IFN regulatory factor 1 polymorphisms with childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:499-504.
14. Haitchi HM, Powell RM, Shaw TJ, Howarth PH, Wilson SJ, Wilson DI, et al. ADAM33 expression in asthmatic airways and human embryonic lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:958-65.
15. Lemanske RF Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:38-43.
16. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:175-80.
17. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:66-71.
18. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:571-7.
19. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma. A Review

and Call for Studies of Gene–Virus Interactions in Asthma Causation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:108-19.

20. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, 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.

21. Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: Implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:16-25.

22. Nielsen HE, Siersma V, Andersen S, Gahrn-Hansen B, Mordhorst CH, Norgaard-Pedersen B, et al. Respiratory syncytial virus infection-risk factors for hospital admission: a case-control study. *Acta Paediatr*. 2003;92:1314-21.

23. García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:863-71.

24. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:458-64.

25. Hamelin ME, Prince GA, Gomez AM, Kinkead R, Boivin G. Human metapneumovirus infection induces long-term pulmonary inflammation associated with airway obstruction and hyperresponsiveness in mice. *J Infect Dis*. 2006;193:1634-42.

26. Hoffjan S, Nicolae D, Ostrovnya I, Roberg K, Evans M, Mirel DB, et al. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life. *Am J Hum Gene*. 2005;76:696-704.

27. Haby MM, Marks GB, Peat JK, Leeder SR. Daycare attendance before the age of two pro-

TECTS AGAINST ATOPY IN PRESCHOOL AGE CHILDREN. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:377-84.

28. Goetghebuer T, Isles K, Moore C, Thomson A, Kwiatkowski D, Hull J. Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:801-3.

29. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.

30. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1239-43.

31. Sutton TC, Tayyari F, Khan MA, Manson HE, Hegele RG. T Helper 1 background protects against airway hyperresponsiveness and inflammation in guinea pigs with persistent respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res*. 2007;61:525-9.

32. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:668-74; quiz 675.

33. Pattermore PK, Johnston SL, Bardin BG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:325-36.

34. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:314-21.

35. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310:1225-9.

36. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HGM, Lehtinen P, Österback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007;44:904-10.

37. Jacoby DB. Virus-induced asthma attacks. *J Aerosol Med*. 2004;17:169-73.

38. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med.* 2005;201:937-47.
39. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nature Med.* 2006;12:1023-6.
40. Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, Minton P, Peebles RS Jr, Hamilton RG, et al. Human metapneumovirus infection plays etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis.* 2005;192:1149-53.
41. Calvo Rey C, García García ML, Casas Flecha I, Faustino Sánchez M, Rodrigo García G, de Cea Crespo JM, y cols. Papel del rinovirus en las infecciones respiratorias de los niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:205-10.
42. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Frías ME, Casas I, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:904-8.
43. Kusel MM, De Klerk NH, Holt PG, Kebabdzic T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:680-6.
44. Yamaya M, Sasaki H. Rhinovirus and asthma. *Viral Immunol.* 2003;16:99-109.
45. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis.* 2000;181:1875-84.
46. Gern JE. Mechanisms of virus-induced asthma. *J Pediatr.* 2003;142 Suppl 2:9-13.
47. Jarjour NN, Gern JE, Kelly EA, Swenson CA, Dick CR, Busse WW. The effect of an experimental rhinovirus 16 infection on bronchial lavage neutrophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(6 Pt 1):1169-77.
48. Friedlander S, Busse W. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *Chest.* 2006;130:1203-10.
49. Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J.* 2002;19:68-75.

