MESA REDONDA: INFECCIÓN Y ASMA

(Moderador: A. Blanco Quirós)

Infección vírica y asma: mecanismos inmunológicos

F. Lorente*, E. Laffond, E. Moreno** e I. Dávila****

* Unidad de Alergia Infantil, ** Unidad de Alergia. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

RESUMEN

En la actualidad continúa siendo objeto de controversia el papel de las infecciones víricas respiratorias en el lactante y en niño. La discusión tiene su base en la diferencia, al menos aparente, de la historia natural de las sibilancias.

Las infecciones víricas provocan con frecuencia episodios de sibilancias en niños pequeños no asmáticos, pero en la mayoría de ellos las sibilancias desaparecen no desarrollando posteriormente asma. En algunos casos, sin embargo, las sibilancias persisten y, en otros, padecen asma.

Se desconoce no sólo el papel de la infección vírica, sino los mecanismos por los que pueden producir sibilancias en un niño previamente sano o exacerbar aquéllas en un niño con asma.

Diversas hipótesis pretenden explicar la relación de las infecciones víricas con la presencia persistente de sibilancias y asma:

1. *Alterando la respuesta inmune frente a los diferentes alergenos*. Bien favoreciendo la sensibilización a los mismos o inhibiendo la respuesta de tolerancia frente a aeroalergenos. En este sentido se ha observado un aumento de pacientes, entre los que padecieron bronquiolitis, con asma, con pruebas cutáneas positivas y anticuerpos IgE específicos, así como, aunque no hay unanimidad al respecto, con niveles elevados de IL-4 y disminuidos de IFN-g.

2. *Inducción de una inflamación típica del asma alérgica*. Al interactuar el virus con linfocitos T (la respuesta natural frente a la infección vírica es la diferenciación del linfocitos Th0 a Th1, y liberación de IFN-g con propiedades antivíricas. En el niño con infección por VSR, se produce una diferenciación a linfocitos Th2, característica de las reacciones alérgicas, en detrimento de Th1), células epiteliales (la infección vírica activa en ellas factores de transcripción nuclear Kb y factor nuclear IL-6 produciéndose la liberación de numerosas citocinas y quimiocinas proinflamatorias, así como la expresión de moléculas de adhesión); eosinófilos (induciendo una eosinofilia variable que en cierto modo tiene valor predictivo de la persistencia de las sibilancias) y otras células inflamatorias como neutrófilos y macrófagos. En el mismo contexto durante la infección respiratoria de origen vírico se observa la presencia en secreciones respiratorias de mediadores (leucotrienos, especialmente LTC4, histamina, prostaglandinas y triptasa), comprobándose correlación entre niveles de mediadores y de IgE específica.

3. *Potenciando la inflamación alérgica*. Favoreciendo la hiperreactividad bronquial, la liberación de mediadores por las diferentes células inflamatorias y de neuropéptidos a partir de fibras C sensibles, e incluso interfiriendo con el broncoditalador óxido nítrico (30).

A pesar de todo lo expuesto anteriormente parece que las sibilancias recurrentes tras la bronquiolitis en el niño no son exclusivamente el resultado de la infección vírica, sino que otros factores pueden intervenir en la misma.

Palabras clave: Asma infantil. Infección vírica. Reacción alérgica. Mediadores. Linfocitos Th1-Th2. Hiperreactividad bronquial.

Allergol et Immunopathol 2001; 29 (3): 126-151.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad continúa siendo objeto de controversia el papel de las infecciones víricas respiratorias en el lactante y en niño. La discusión tiene su base en la diferencia, al menos aparente, de la historia natural de las sibilancias.

Las infecciones víricas provocan con frecuencia episodios de sibilancias en niños pequeños no asmáticos, pero en la mayoría de ellos las sibilancias desaparecen no desarrollando posteriormente asma. En algunos casos, sin embargo, las sibilancias persisten y, en otros padecen asma.

Se desconoce no sólo el papel de la infección vírica, sino los mecanismos por los que pueden producir sibilancias en un niño previamente sano o exacerbar aquéllas en un niño con asma. En este sentido se han propuesto diferentes hipótesis: alteración de la respuesta inmune a los diferentes alergenos; inflamación de las vías aéreas, directamente en el niño sano o tras acentuar la respuesta alérgica del niño previamente sensibilizado; modificación de la inflamación alérgica en el niño atópico, etc. En cualquier caso la aparición de asma y la persistencia o no de las sibilancias tras la infección vírica posiblemente esté relacionada con las características de la infección, las modificaciones inmunológicas que ésta provoque y la susceptibilidad genética del niño.

DINÁMICA DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA EN EL ASMA

El asma es un síndrome complejo, con diferentes fenotipos, que se caracteriza por broncospasmo, hiperreactividad bronquial e inflamación de las vías aéreas. La mayoría de los pacientes inician su enfermedad en la edad pediátrica, interviniendo tanto en su inicio como en la evolución factores genéticos (atopia), y factores ambientales (infecciones, alergenos, contaminación, etc.). La comprensión de los mecanismos etiopatogénicos de los diferentes tipos de asma requiere la identificación de los factores que inician, intensifican y modulan la respuesta inflamatoria de las vías aéreas (1).

La respuesta inmunológica inmediata, mediada por IgE, se considera el mecanismo principal en la respuesta inflamatoria alérgica, si bien hasta muy recientemente no han sido conocidos en su integridad sus componentes.

La síntesis de la IgE frente a los alergenos inhalados se inicia con el procesamiento de éstos por las células dendríticas, encargadas de presentar el alergeno procesado a los linfocitos T y B. Las interacciones entre células presentadoras y linfocitos provocan respuestas que se ven influenciadas por citocinas y por la presencia o ausencia de moléculas coestimuladoras.

La activación de los linfocitos Th2, considerada como la célula clave en la respuesta inflamatoria alérgica, conduce a la producción de IgE específica, y posterior activación de los mastocitos y basófilos y es responsable de otros hechos, incluso ajenos a la síntesis de IgE.

La síntesis de la IgE por los linfocitos B, precisa dos señales: la primera a cargo de la IL-4 o la IL-13 que comparten un único receptor en los linfocitos B (cadena a) y utilizan la misma señal de transducción (STAT-6). La segunda deviene cuando la molécula CD40 se une a su ligando en los linfocitos T. La interacción adicional entre otros pares de ligandos (CD28 y B7; a1, B2 integrinas y moléculas de adhesión) pueden complementar o potenciar la respuesta de linfocitos T.

La activación de los mastocitos y basófilos, tras nueva exposición a los alergenos, hace que estas células liberen mediadores (histamina, leucotrienos, factores activadores de plaquetas, etc.) responsables de la reacción alérgica aguda.

Los linfocitos Th2, a través de diversas interleucinas, intervienen igualmente en la maduración, desplazamiento y activación de otras células y sobre funciones responsables de la respuesta alérgica tardía y de la inflamación:

Las interleucinas IL-4 e IL-9 participan en la maduración y activación de mastocitos (independiente de la síntesis de IgE) que igualmente liberan mediadores. A su vez los propios mastocitos participan en la regulación de la síntesis de IgE.

Las IL-3, IL-5 e IL-9 intervienen en la maduración, desplazamiento y activación de los eosinófilos, que una vez activados liberarán nuevos mediadores (leucotrienos, PAF, etc.) así como las proteínas contenidas en sus gránulos intracitoplasmáticos. Además dañan los receptores muscarínicos. Por el contrario producen factor de crecimiento de fibrinógeno y proteínas que intervienen en el remodelado de las vías aéreas.

La IL-5 estimula la salida de eosinófilos, maduros e inmaduros, desde la medula ósea, regula la expresión de sus receptores de membrana y es esencial para la diferenciación terminal de los mismos.

Las IL-3 e IL-5 y el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos, favorecen la acumulación de eosinófilos mediante la interacción entre las moléculas de adhesión (a1, b2 integrinas y moléculas de adhesión vascular); la migración de eosinófilos a través de receptores, para quimiocinas (eotaxín-1; eotaxín-2, eotaxín-3, RANTES, proteínas quimiotácticas de monocitos [MCP 3 y 4]) y prolongan la supervivencia de estas células.

La IL-4 e IL-13 estimulan la expresión de moléculas de adhesión.

Las IL-9 e IL-13 favorecen la hiperreactividad bronquial y por tanto contribuyen a la inflamación bronquial y a las crisis de asma.

Las IL-4, IL-9 e IL-3 favorecen la producción de mucosidad a través de la activación de los neutrófilos y de la estimulación de los receptores de factor de crecimiento epidérmicos.

Durante la inflamación alérgica pueden liberarse neuropéptidos (principalmente sustancia P, neurocinina A), por acción de neurotrofinas secretadas por linfocitos T, macrófagos, eosinófilos y mastocitos, que favorecen el aumento de la permeabilidad vascular, la contracción de músculo liso y la hipersecreción de moco. Además pueden provocar la liberación de histamina de los mastocitos del pulmón.

La mejor evidencia de la respuesta inflamatoria en el asma es la presencia en el lavado del árbol bronquial de citocinas que intervienen en la inflamación y de quimiocinas quimiotácticas. Algunas de las citocinas que intervienen inician la respuesta inflamatoria activando factores de transcripción genética como el factor nuclear kB, el activador de proteínas-1; el factor nuclear de linfocitos T, u otros factores miembros de la familia de transcripción de señal (STAT). Tales factores de transcripción actúan sobre los genes que codifican las citocinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión y otras proteínas que inducen y perpetúan la inflamación.

Citocinas proinflamatorias como la IL-1b, IL-6, IL-11, TNF-a y GM-CSF son liberadas por una gran variedad de células incluidas macrófagos y células epiteliales y están implicadas en la amplificación de la respuesta inflamatoria. La TNF-a está especialmente implicada en las reacciones asmáticas.

Citocinas reguladoras, IL-12; IFN-g; IL-4; IL-6, IL-13, se comportan como moléculas reguladoras de la respuesta inflamatoria alérgica, participando en el paso de linfocitos T0 a Th2, o en la diferenciación de linfocitos B hacia células productoras de IgE.

La presencia en los diferentes órganos de choque, piel, bronquios, etc., de los linfocitos Th2 se considera el hecho determinante en la diferenciación del paciente atópico con respecto al no atópico. En el feto y recién nacido predominan los linfocitos Th2, por lo que en el niño normal (no atópico) se produce un cambio de respuesta inmune en favor de los linfocitos Th1; mientras que en los niños potencialmente alérgicos aumentan las células Th2, primados en el útero por los alergenos que traspasaron la barrera placentaria. Los microorganismos posiblemente son los principales responsables del efecto protector inmune de los linfocitos Th1. Los macrófagos, una vez ingeridos los microorganismos, producen IL-12 que induce a los Th1 a producir IFN-g. Otros factores que intervienen son la cantidad y tiempo de exposición a los alergenos y la avidez de la interacción específica entre células presentadoras de antígenos y los linfocitos T.

La IL-12 producida por macrófagos tiene un papel importante en el paso hacia Th1, acción que produce mediante la liberación de IFN-g, cuyo efecto es contrario al de los Th2. En animales de experimentación la IL-12 inhibe la respuesta inflamatoria inducida por alergenos. La IL-10 inhibe las células Th1, pero igualmente inhibe el efecto de otras muchas citocinas por lo que se le atribuye cierto mecanismo antiinflamatorio. Según algunos estudios la producción de IL-10 está disminuida en algunos asmáticos.

EFECTOS DE LA INFECCIÓN VÍRICA

El hecho de que la mayoría de los niños padezcan infecciones respiratorias de origen vírico y pocos desarrollen sibilancias persistentes y/o asma hace pensar que no es la infección en sí, sino las circunstancias que la rodean (gravedad de la infección, momento de aparición, localización, edad del niño, etc.) las responsables del riesgo de asma.

Existen diferentes hipótesis mediante las cuales la infección vírica puede inducir sibilancias persistentes y asma crónica.

Alteración de la respuesta inmune frente a los diferentes alergenos

Las infecciones víricas respiratorias pueden favorecer la sensibilización a diferentes alergenos sin que esté totalmente aclarado su mecanismo. Sigurs et al (2) han hallado un número significativamente elevado de niños con pruebas cutáneas positivas, elevación de anticuerpos IgE específicos y asma entre los que habían padecido bronquiolitis, frente a los que no habían padecido esta enfermedad.

Rabatic S et al y Renzi P et al y Smyth et al (3-5) por su parte, observan un incremento en la expresión en linfocitos de CD21, CD23 y sCD25 respectivamente, tras el padecimiento de bronquiolitis. Estos marcadores favorecen la síntesis de IgE. Por otra parte, el recuento de eosinófilos y de receptores de baja afinidad para IgE es superior a los cinco meses de haber padecido una bronquiolitis que en la fase aguda de esta enfermedad, lo que podría interpretarse como una activación prolongada Th2.

Las infecciones víricas promueven la infiltración de linfocitos en las vías aéreas, habiéndose sugerido que éstos podrían provocar una respuesta Th2 preexistente favoreciendo la producción de IL-4 e IL5. De ser ello cierto la sensibilización alérgica a los diferentes alergenos ambientales se vería facilitada tras la infección vírica.

Norman et al (6) demuestran una supresión total de la síntesis de IFN-g por parte de linfocitos de sangre periférica de pacientes con bronquiolitis, junto a una menor supresión de la síntesis de IL-4, por lo que los autores deducen que la infección por VSR desencadena una respuesta característica de linfocitos Th2. El hecho de que los niveles más altos de IL-4 se observaran en niños de familias atópicas, hace pensar que la alteración es previa a la infección por VSR. Matsuzaki et al (7) han observado que linfocitos B de amígdalas activados por células epiteliales infectadas por VSR producen IL-4 e IL-5 pero no IFN-g.

Por el contrario Welliver R et al (8) observan que el IFN-g es la interleucina predominantemente producida en secreción de vías respiratorias durante la bronquiolitis aguda, mientras que la IL-4 se encuentra en secreciones de vías respiratorias de individuos sanos y en infecciones de vías respiratorias altas. Por lo que para estos autores es difícil que la infección por virus al menos VSR ofrezca las condiciones oportunas para la sensibilización alérgica.

Un mecanismo alternativo, que favorecería la sensibilización a aeroalergenos, tras la infección respiratoria por virus sería el apuntado por Tsitoura et al (9). Según estos autores la infección vírica respiratoria, al menos por virus influenza, interfiere, en animales de experimentación, con el desarrollo de la tolerancia inducida por alergenos. Afirmando además que el intervalo entre la infección vírica y la exposición al alergeno es fundamental para que tanto la sensibilización a aeroalergenos como la hiperreactividad bronquial se vea dificultada o favorecida.

Inducción de inflamación típica del asma alérgica en la infección vírica respiratoria

Las infecciones víricas podrían provocar episodios agudos de sibilancias o poner en marcha ataques de sibilancias recurrentes en individuos predispuestos mediante una respuesta similar a la que se observa inducida por alergenos en el asma.

Muchas de las citocinas, quimiocinas, células respondedoras y mediadores solubles que intervienen en la obstrucción causada por infecciones víricas se encuentran también presentes en el asma alérgico. Existen múltiples trabajos al respecto sobre todo en infección por rinovirus en adultos y VSR en niños.

Interacción virus-linfocitos T

Las infecciones víricas se asocian clásicamente a una respuesta inmune celular con producción de citocinas asociadas a las células Th1 (IL-2 e IFN-g).

El IFN-g posee una actividad antivírica y sobre todo una importante función inmunomoduladora contribuyendo así a regular el equilibrio Th1/Th2 a favor de la proliferación de linfocitos Th1, induciendo la proliferación de IL-12 e inhibiendo la proliferación de las células Th2. Además el IFN-g activa a los macrófagos y monocitos aumentando así su capacidad de presentar el antígeno vírico. Las células citotóxicas (NK), son igualmente estimuladas interviniendo en la destrucción de células infectadas por virus (10, 11).

Por el contrario las células T CD4 activadas en presencia de IL-4 y especialmente IL-6 tienden a diferenciarse a células Th2 (la IL-4 e IL-6 promueven la diferenciación de células Th2 y las interleucinas IL-4 e IL-10 inhiben la generación de células Th1). Una fuente principal de la IL-4 necesaria para general células Th2 es un subtipo especializado de células T CD4 que expresan el marcador NK1.1 normalmente asociado a células NK denominado T CD4 NK.1. Estas células poseen un receptor a:b prácticamente invariable. Tras la activación las células T CD4 NK.1 secretan grandes cantidades de IL-4 y pueden así amplificar el desarrollo de células Th2 que promueve la producción de IgE en respuestas humorales subsiguientes.

La capacidad diferencial de los agentes patógenos para interactuar con células dendríticas, macrófagos, células NK y células T CD4 NK1.1 puede por tanto influir en el balance global de las citocinas presentes en la respuesta inmunitaria temprana y determinar si desarrollan preferentemente células Th1 o Th2.

Un factor que influye en la diferenciación de células T CD4 es la cantidad y secuencia de pépticos antigénicos que inicia la respuesta. Grandes cantidades de péptidos que alcanzan una densidad elevada en la superficie de las células presentadoras de antígeno tienden a estimular la respuesta Th1, mientras que una presentación de menor densidad tiende a permitir respuestas de células Th2; además los péptidos que interactúan intensamente con el receptor de células T tienden a estimular respuestas similares a Th1 mientras que los que se unen débilmente suelen inducir respuestas similares a Th2.

Uno de los hechos en los que la infección vírica recuerda al asma alérgica es la infiltración de linfocitos T en vías respiratorias, que desempeñan un papel fundamental en la terminación de la replicación vírica. Los linfocitos CD4 predominan en las biopsias de pacientes con asma alérgica, y en las infecciones por VSR y rinovirus de niños con sibilancias.

Aunque la respuesta inflamatoria tiene un papel importante en la erradicación de la infección vírica, respuestas exageradas de linfocitos pueden desempeñar un papel en la patogénesis de las sibilancias inducidas por virus. Una vez presente en las vías aéreas los linfocitos pueden amplificar o prolongar la

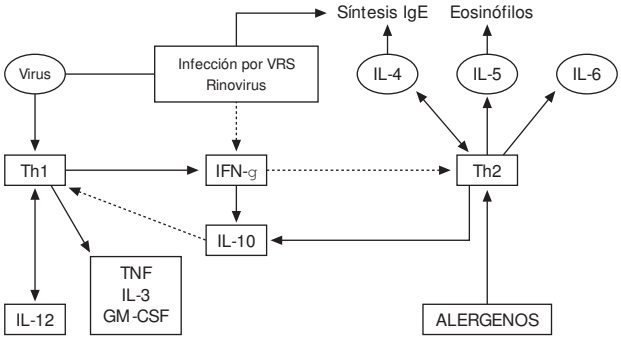


Figura 1.—Respuesta inmune en infección vírica del lactante e infección por virus RVS y rinovirus.

inflamación por la liberación de citocinas que atraen y estimulan otras células inflamatorias. Mediadores proinflamatorios producidos por linfocitos T incluyen IFN-g, RANTES y MIP-1, los cuales pueden atraer o activar mastocitos, basófilos y eosinófilos.

La respuesta inmunología en la infección por VSR del lactante parece peculiar. Los lactantes infectados por VSR tienen una respuesta predominantemente Th2, lo que evoca la intervención de agentes víricos en la respuesta de IgE total y específica probablemente por elevación de la proporción IL-4/IFN-g.

Este cambio de respuesta inmune frente al VSR tiene ventajas para el propio virus porque las células Th2 producen IL-10 que inhibe la proliferación y la función de los linfocitos Th1 (12). Por otra parte, los linfocitos Th2 producen IL-4 que actúa como un factor de crecimiento autocrino y conduce a la activación de mastocitos, aflujo de eosinófilos (vía IL-5) y a la producción de IgE. La citocina predominante en niños sanos y niños con diferentes formas de infección por VSR es la IL-4 (4, 8, 12). En contraste el IFN-g predominan en niños con bronquiolitis y niños con sibilancias de repetición (fig. 1).

Interacción virus-células epiteliales

La respuesta inflamatoria puede ser iniciada por las células epiteliales. La infección de las células epiteliales por virus (VSR, rinovirus y otros virus) activa en ellas factores de transcripción nuclear Kb y factor nuclear IL-6 produciéndose la liberación de numerosas citocinas y quimiocinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6; IL-8 IL-11, GMCSF; TNF-a y RANTES (13-16).

Además las infecciones víricas inducen en las células epiteliales la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y aumentan la expresión del complejo HMC-clase I (5, 7, 17).

Moléculas específicas para linfocitos T, eosinófilos, basófilos y mastocitos, liberadas por las células epiteliales infectadas, son la eotaxin, MIP-la y MCOs por lo que parecen tener una mayor importancia en la inflamación.

Varios de los mediadores anteriormente mencionados se observan en secreciones de niños con infecciones de tracto respiratorio alto y bajo (16). Sin embargo, las moléculas MCOsa y MIP-1a son segregadas presentemente por células de tracto respiratorio bajo lo que sugiere un papel específico de estas quimiotoxinas en la iniciación de enfermedad de tracto respiratorio bajo.

Eosinófilos en la infección vírica

Los eosinófilos son importantes en la inflamación alérgica. Liberan proteínas tóxicas para las células epiteliales y son fuente de leucotrienos que promueven obstrucción de vías aéreas por diversos mecanismos. No es muy claro, sin embargo, el papel que desempeñan en las infecciones víricas respiratorias.

No se han identificado eosinófilos en biopsias de niños fallecidos de bronquiolitis por VSR pero sí se ha observado la presencia de proteína catiónica de eosinófilos en secreciones respiratorias durante la enfermedad y sobre todo, en el período de convalecencia, poniendo en evidencia su desgranulación (5, 18). Además se ha apreciado una eosinofilia pulmonar marcada en pulmón de niños que tuvieron un episodio fatal de broncospasmo inducido por rinovirus, y en muestras de biopsias de mucosa en pacientes asmáticos con infecciones víricas.

En cierto modo el grado de eosinofilia durante la bronquiolitis predice la persistencia de sibilancias posteriormente en el niño. Presuntamente los mecanismos inmunológicos que llevan a la eosinofilia durante la bronquiolitis estén presentes antes de la infección y no sea la infección por VSR la responsable directa de ella. Así pues puede decirse que posiblemente la bronquiolitis no es responsable del asma pero puede servir de marcador de posibles alteraciones inmunológicas comunes a ella (14).

Infección vírica con otras células inflamatorias

Los neutrófilos son las células prominentes en el lumen de las vías aéreas durante la inflamación; sin embargo, los neutrófilos predominan particularmente en las infecciones bacterianas y éstas no suelen cursar con sibilancias. El papel de los neutrófilos induciendo sibilancias en las infecciones víricas es, pues, realmente incierto. Los niveles de MPO derivada de neutrófilos son similares en niños con bronquiolitis que en controles (18).

Los macrófagos alveolares se ven también envueltos en la respuesta inicial inflamatoria de las vías aéreas tras estímulos infecciosos y no infecciosos. Una vez activados los macrófagos liberan mediadores como IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a y prostaglandinas. Al igual que los neutrófilos, los macrófagos son activados no provocan obstrucción bronquial y por tanto su papel en la aparición de sibilancias es dudoso.

Papel de los mediadores químicos en la inflamación vírica

Se ha observado respuesta de anticuerpos IgE específicos frente a virus en secreciones de niños con sibilancias causadas por infección por VSR y virus parainfluenza. El virus del sarampión, por su parte, induce la síntesis de IgE, de manera similar a como los hace la IL-4 (19).

Igualmente, durante la infección respiratoria de origen vírico se observa la presencia en secreciones respiratorias de mediadores (leucotrienos, especialmente LTC4, histamina, prostaglandinas y triptasa) (20). El hecho de que exista correlación entre niveles de mediadores y de IgE específica frente a los virus hace pensar que la IgE específica para virus interactúa, durante la infección vírica aguda, con mastocitos, basófilos y eosinófilos y que los mediadores liberados pueden contribuir a la obstrucción de vías aéreas.

Las infecciones por rinovirus parece que no inducen liberación de cantidades detestables de histamina en vías aéreas, sin embargo Calhoun et al (21) observaron que pacientes infectados por rinovirus liberaran mayor cantidad de histamina que los no infectados cuando se les realiza provocación con alergenos. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que bacterias presentes de manera ordinaria en tracto respiratorio pueden liberar también histamina.

Los leucotrienos están aumentados en las secreciones nasales y bronquiales durante la infección vírica. Concretamente estudios realizados por Welliver (8) han demostrado la presencia de LTC4 en secreciones respiratorias de niños con bronquiolitis aunque estos autores no observan correlación entre la cantidad de LCT4 y la gravedad de la infección. Van Schaik et al, observan un aumento de IFN-g y leucotrienos superior en niños con infecciones víricas respiratorias y sibilancias que en aquellos que solamente presentan infección de vías respiratorias (22).

Diferentes tipo de infecciones víricas, incluyendo infecciones víricas experimentales con diversas cepas de rinovirus (RV 16), influenza, y VRS pueden causar cambios en la respuesta de la vía aérea frente a histamina, metacolina o alergenos (23). La infección experimental con rinovirus incrementa la respuesta a histamina, metacolina y alergenos e incrementa la posibilidad de desarrollar una respuesta inflamatoria alérgica retardada después de la inhalación de antígeno.

Potenciación de inflamación alérgica durante las infecciones víricas

El virus respiratorio sincitial y virus influenza inducen la aparición de sibilancias e hiperreactividad bronquial en sujetos normales y en pacientes con asma. Infecciones, incluso leves, producidas por estos virus, se asocian con una disminución significativa del FEV_1 tras provocación inhalatoria con alergenos específicos y/o sustancias inespecíficas (24-26).

Los niños tienen mayor reactividad bronquial que los adultos, disminuyendo, con el tiempo, la hiperreactividad. La disminución de la hiperreactividad puede quedar detenida tras una infección por VSR, e incluso puede favorecer hiperreactividad bronquial provocada por la inhalación de alergenos.

La infección por rinovirus, sin embargo, provoca hiperreactividad bronquial solamente en pacientes asmáticos o atópicos (27, 28). Es posible que los virus VRS y el virus influenza, al provocar mayor daño epitelial, sean más lesivos que el rinovirus e induzcan por tanto hiperreactividad incluso en sujetos no atópicos ni previamente asmáticos.

Calhoun et al (21, 27) han observado una mayor liberación de histamina y TNF-a, así como un aumento en la infiltración de eosinófilos en vías aéreas en pacientes con rinitis alérgica cuando, previamente infectados por rinovirus, fueron provocados con alergenos específicos inhalados, observando además una respuesta asmática tardía. Estos hallazgos fueron observados solamente en paciente atópicos, demuestran que los rinovirus pueden aumentar la inflamación alérgica pero solamente en sujetos alérgicos.

Tanto en humanos como en animales de experimentación la hiperreactividad bronquial observada durante las infecciones víricas es el resultado de una broncoconstricción. En este sentido se ha observado una alteración en los receptores muscarínicos M2, ello podría ser debido a una deglucosilación del mismo por parte de la neuraminidasa vírica (29).

Las infecciones víricas pueden potencialmente causar broncoconstricción y aumento de la hiperreactividad bronquial estimulando el broncospasmo reflejo o liberando neuropéptidos a partir de fibras C sensibles, e incluso interfiriendo con el broncoditalador óxido nítrico (30).

A pesar de todo lo expuesto anteriormente parece que las sibilancias recurrentes tras la bronquiolitis

en el niño no son el resultado de la infección vírica, sino que otros factores pueden intervenir en la misma. Las alteraciones producidas por los virus en la reactividad bronquial permanecen solamente por unas cuantas semanas. Por tanto, el aumento de la hiperreactividad bronquial, resultado de la infección vírica, podría contribuir a la obstrucción bronquial durante la primera fase de la enfermedad y no ser responsable de la aparición del asma crónica.

SUMMARY

The role of viral respiratory infections in lactating infants and other children continues to generate controversy. The debate concerns the difference, or the apparent differences, in the natural history of wheezing.

Viral infections frequently provoke wheezing episodes in non-asthmatic small children but in the majority of these the wheezing disappears without the child subsequently developing asthma. In some cases, however, the wheezing persists and in others the child has asthma.

Both the role of viral infection and the mechanisms by which wheezing can be produced in a previously healthy child or exacerbated in asthmatic children are unknown.

Several hypotheses have been put forward to explain the relationship between viral infections and persistent wheezing and asthma:

1. *Altered immune response to various allergens*, whether producing sensitization to these allergens or inhibiting tolerance response to airborne allergens. The number of such patients is increasing, among them those with bronchiolitis, asthma, positive skin tests and specific IgE antibodies. Although there is no unanimity on the matter, these patients also present elevated IL-4 levels and reduced IFN-g levels.

2. *Induction of inflammation typical of allergic asthma*. This occurs when the virus interacts with T lymphocytes; (the natural response to viral infection is Th0 and Th1 lymphocyte differentiation and release of IFN-g, which has antiviral properties. In children infected with respiratory syncytial virus Th2 lymphocyte differentiation is produced, which is characteristic of allergic reactions, to the detriment of Th1); epithelial cells (in these cells active viral infection activates nuclear transcription kappa-beta and nuclear IL-6 factor, producing the release of numerous pro-inflammatory cytokines and chemokines as well as expression of adhesion molecules); eosinophils (inducing variable eosinophilia which, to a certain degree, has predictive value for the persistence of wheezing) and other inflammatory cells such as neutrophils and macrophages. In the same context, during viral respiratory infection, the presence of mediators (leukotrienes, especially LTC4, histamine, prostaglandins and tryptase) are observed in respiratory secretions and a correlation between levels of specific IgE mediators can be observed.

3. *Increased allergic inflammation* – producing bronchial hyperreactivity, mediator release by the various inflammatory cells and neuropeptides from C-sensitive fibers, and even interfering with nitric oxide bronchodilators.

In spite of all of the above, it seems that recurrent wheezing after childhood bronchiolitis is not exclusively the result of viral infection and that other factors also play a role in this disease.

Key words: Childhood asthma. Viral infection. Allergic reaction. Medicators. Th1/Th2 lymphocytes. Bronchial hyperreactivity.

Correspondencia:

Dr. F. Lorente
Servicio de Alergia
Hospital Universitario de Salamanca
Pº San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca
E-mail: idg@gugu.usal.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Busse WW, Lemaske RF. Asthma. N Engl J Med 2001; 344: 350-62.
2. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F,Borksten B. Asthma and inmunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. Pediatrics 1991; 95:500-5.
3. Tabatic S, Grago A, Lokar-Kolbas R, Krsulovic-Hresic V, Vrtar Z, Popow-Kraupp T. Increase in CD23 + B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antiboides specific for respiratory syncytial virus. J Infect Dis 1997; 175: 32-7.
4. Renzi P, Turgeon JP, Yang JP, Drblik SP, Marcotte JE, Pedneault L. Cellular Immunity is activatred and a TH2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. J Pediatr 1977; 130: 584-93.
5. Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, Hart CA. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. Arch Dis Child 1997; 76: 210-4.
6. Norman M, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendano LF, Simon V, Escobar AM. Respiratory syncytial virus infection in infants is

associated with predominant TH-2 like response. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 190-5.
7. Matsuzaki Z, Okamoto Y, Sarashuina N, Ito E, Togawa K, Saito I. Induction of intracellular adhesion molecula-1 in human nasal epithelial cells during respiratory syncytial virus infection. Immunology 1996; 88: 565-8.
8. Welliver RC. Immunologic mechanism of virus-induced wheezing and asthma. J Pediatr 1999; 135: S14-S20.
9. Tsitoura D, Kim S, Dabbagh K, Berry G, Lewis DB, Umetsu DT. Respiratory Infection with Influenza A Virus Interferes with the induction of Tolerance to Aeroallergens. J Immunol; 2000; 165: 3484-91.
10. Brouard J, Freymuth F, Vabret A, Toutain F, Duhamel JF. Allergic respiratoire et virus. Arch Pediatr 1999, 6 suppl 1: 29-34.
11. Folkerts G, Walz G, Openshaw PJM. Do common childhood infections «teach» the immune system not to allergic? Inmunol Today, 2000; 21: 118-20.
12. Bendelja K, Gagro A, Bace A, Lokar-Kolbast R, Krsulovic V, Drazenovic V,Mlinaric G, Rabatic S. Predominant type-2 response in infants with respiratory syncytial vitus (RSV) infetion demostrated by cytokine flow cytometry. Clin Exp Immunol 2000; 121: 332-8.
13. Noat TL, Becker S. Respiratory syncytial virus-induced cytokine production by human bronchial eipthelial cell line. Am J Physiol 1993; 265: L472-8.
14. Welliver RC. Immunology of respiratory syncytial virus infections: eosinophils, cytokines, chemokines and asthma. Pediatr Infec Dis J 2000; 19: 780-3.
15. Saito T, Deskin RW, Casola A, Haeberle H, Olszewska B, Ernst PB. Respiratory syncytial virus induces selective production of the chemokine RANTES by upper airway epithelial cells. J Infct Dis 1997; 175: 497-504.
16. Noah TL, Henderson FW, Wortman IA, Devlin RB, Handy J, Koren HS. Nasal cytokine production in viral acute upper respiratory infection of childhood. J Infect Dis 1995; 171: 584-92.
17. Terajima M, Yamaya M, Sekizawa K, Okinaga S, Suzuki T, Yamada N et al. Rhinocirus infections of primary cultiures of human tracheal epithelium. Role of ICAM-1 and IL-1 beta. Am J Physiol 1997; 273: L749-59.
18. Ingram JM, Razkes GE, Platts-Mills TAE, Heymann PW, Eosinophils cationic protein in serum and nasal washes from wheezy infants and children. J Pediatr 1995; 127: 558-64.
19. Imani F, Proud D, Griffin DE. Measles virus infection synergizes with IL-4 in IgE Class switching. J Immunol 1999; 162: 1597-602.
20. Everard ML, Fox G, Walls AF, Quint D, Fifield R, Walters C et al. Tryptase and IgE concentrations in the respiratory tract of infants with acute bronchiolitis. Arch Dis Chil 1995; 72: 64-9.
21. Calhoun WJ, Swenson CA, Dick EC, Schwarts LB, Lemanske RF, Busse WF. Experimenthal rhinovirus 16 infection potentiates histamine release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1267-73.
22. Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. J Allergy Clin Immunol 1999: 103: 630-6.
23. Folkerts G, Busse WW, Nijkan FP, Srokness R, Gern JE, State of the art: virus-induced airway hiperresponsivennes and asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1708-20.
24. Hall Wj, Hall CB, Speers DM. Respiratory syncytial virus infections in adults. Ann Intern Med 1978; 88: 203-5.
25. Schwarze J, Hamelmann E, Bradley K, Takeda K, Gelfand E. Respiratory Syncytial Virus Infections Results in Airway Hyperresponsiveness Enhanced Airway sensitization to Allergen. J Clin Ivest 1997; 99: 226-33.
26. Kattan M. Epidemiologial evidence of increassed airway reactivity in children with a history ob bronchiolitis. J Pediatr 1999; 135: 8-13.
27. Calhoun WJ, Dick EC, Scwartz LB, Busse WW. A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflamation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjetc. J Clin Invest 1994; 94: 2200-8.
28. Gera JE, Calkhoun W, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinocirus infection prefernectially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1872-6.
29. Kacoby DB, Fryer AD. Interaction of viral infections with muscarinic receptors. Clin Exp Allergy 1999; 29 (suppl 2): 59-64.
30. Ger JE, Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 201-12.

Asma infantil e infección vírica: interacciones y posibilidades terapéuticas

M. Boquete y **F. Carballada**

Complexo Hospitalario Xeral-Calde. Sección de Alergia. Lugo.

RESUMEN

Las infecciones por rinovirus son las causas principales de sibilancias tanto en la niñez como en la vida adulta. Estudios realizados con infecciones experimentales hablan que al menos en ciertas condiciones esta infección puede extenderse al tracto respiratorio inferior, al mismo tiempo que el virus puede actuar sobre el epitelio respiratorio. Experimentos *in vitro* con células del sistema inmune y del tracto respiratorio inferior sugieren mecanismos de actuación directamente ligados a la producción de citocinas proinflamatorias. Existen evidencias tanto *in vivo* como *in vitro* que muestran que los rinovirus pueden estimular a las células epiteliales bronquiales para que pro-

duzcan citocinas y quimocinas proinflamatorias. Al mismo tiempo pueden estimular el sistema nervioso colinérgico y no colinérgico, incrementan la producción de ICAM-1, y pueden dar lugar a respuestas de los linfocitos T inespecíficas o a replicación de los mismos en directa relación con la infección vírica. Por otra parte se ha comprobado una mayor producción de cistenil leucotrienos en las secreciones de los pacientes afectos de broncospasmo.

La infección experimental con rinovirus conduce a un aumento de la sintomatología clínica y de la hiperreactividad bronquial esta última asociada a un aumento de eosinófilos y de proteína catiónica en esputo. Todos estos hallazgos sugieren que son múltiples las vías celulares en la inducción de exacerbaciones de asma inducida por virus, si a ello unimos el posible papel potenciador que tendría la exposición a alergeno en pacientes sensibilizados, tendríamos que la inflamación alérgica se vería así potenciada.

Teniendo en cuenta las limitaciones que tienen los esteroides en cuanto a su eficacia terapéutica en las exacerbaciones, se necesita desarrollar nuevas estrategias de tratamiento basadas en los nuevos conocimientos fisiopatológicos sobre los virus en el asma.

Palabras clave: Asma infantil. Rinovirus. Infección vírica. Moléculas de adhesión. Corticoides. Antileucotrienos.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las infecciones respiratorias víricas en niños mayores de dos años (aproximadamente 60 % del total) están causadas por rinovirus y los síntomas que condicionan pueden ser graves y persistentes, si tenemos en cuenta su potencial como fuertes inductores de sibilancias y exacerbaciones de asma (1).

Estudios recientes muestran que existen importantes interacciones entre la infección por rinovirus y la inflamación alérgica a nivel del tracto respiratorio de los pacientes atópicos (1-2). A lo largo de este trabajo trataremos de revisar las posibles interacciones entre la infección por rinovirus (RV) y la aparición y perpetuación de las sibilancias y asma infantil.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES VÍRICAS Y SU RELACIÓN CON EL ASMA

Las infecciones víricas influencian la función de la vía aérea y el asma a través de dos caminos diferentes. En el período de lactante las infecciones víricas, particularmente por el virus respiratorio sincitial provocan la aparición de sibilancias, sobre todo en aquellos pacientes en los que se comprueba una disminución de la función pulmonar (3). Sin embargo, sólo una proporción de estos pacientes va a desarrollar asma. El factor de predicción más importante en la posible aparición de asma es la existencia de atopia en alguno de los progenitores, especialmente la madre (tabla I).

En niños y adultos con asma preexistente las infecciones respiratorias víricas son una causa frecuente de exacerbaciones. Así se encuentra que aproximadamente el 60 % de las misma está precedida por una infección vírica y los virus más frecuentemente involucrados son los rinovirus (1) (fig. 1).

PAPEL DE LOS RINOVIRUS EN EL ASMA

Los rinovirus son virus ARN de pequeño tamaño pertenecientes a la clase de los picornavirus, de los cuales se han identificado hasta 100 serotipos diferentes. Su papel en la etiología de las infecciones respiratorias de vías altas y en la exacerbación del asma ha adquirido mayor relevancia desde que han mejorado las técnicas de detección. Actualmente se hacen identificando la cadena polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), con lo cual se mejora hasta tres veces la identificación que se obtenía con cultivos (4). Usando esta técnica, estudios recientes han demostrado que el 60 % de las exacerbaciones del asma en pacientes escolares con infecciones respiratorias estaban asociadas con una infección por RV (5). La inspección de los cuadernos de síntomas revela que existen disminuciones bruscas en los valores de pico/flujo a los 2 días del inicio de los síntomas catarrales, seguidas de una recuperación progresiva que se completa a las 2-3 semanas. En otro estudio, se observa una íntima relación entre la infección por rinovirus y las exacerbaciones del asma en niños atendidos en urgencias (1). Se observa que en los cultivos de aspirado nasal, de niños mayores de 2 años, el virus más prevalente es el rinovirus. La existencia de alergia aumentaba notablemente las posibilidades de que se presentasen sibilancias (*odds ratio* 10,8). Estos hallazgos se corroboran en otros estudios (2) donde utilizando la técnica de PCR en lavados nasales se confirma que el papel de los rinovirus como inductores de sibilancias y el papel coadyuvante que tiene la existencia de alergia para la presentación de las mismas (*odds ratio* 16,4).

Más aún, en estos niños, se detecta una íntima relación entre un test de PCR positivo y la presencia de eosinófilos o proteína catiónica en las secreciones nasales. Estas observaciones implican que la infla-

mación alérgica eosinofílica está influida por las infecciones respiratorias víricas, el incremento de eosinófilos podría contribuir a la inflamación de las vías aéreas y condicionar un mayor grado de respuesta bronquial y una tendencia a las sibilancias.

Si bien en la edad escolar se presentan más infecciones respiratorias víricas que en los adultos, también en estos, la técnica de PCR ha permitido detectar una infección por rinovirus en el 38 % de las exacerbaciones de asma (6).

Aunque existen otros virus (coronavirus, influenza y adenovirus) que también se asocian con estas exacerbaciones (7) la evidencia de los estudios antes reseñados, indican que son los rinovirus los patógenos más importantes que se asocian a la aparición de crisis asmáticas, tanto en niños como en adultos.

Para explicar la forma en que estos virus inducen asma se han propuesto diferentes mecanismos:

1. Daño epitelial.
2. Sibilancias reflejas consecuencia de la inflamación.
3. Aspiración de mediadores inflamatorios de las vías aéreas altas.
4. Generación local de citocinas proinflamatorias.
5. Reclutamiento aumentado de células inflamatorias a la vía aérea.
6. Liberación aumentada de mediadores inflamatorios.
7. Generación de anticuerpos IgE específicos para el virus.

Aunque todos estos factores probablemente desempeñan algún papel en las exacerbaciones de asma ligadas a infecciones respiratorias, revisiones recientes sostienen la hipótesis de que los virus respiratorios generan citocinas que pueden estimular la inflamación existente de las vías aéreas, aumentando así la probabilidad de asma (8).

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS INDUCIDA POR RINOVIRUS

La mayor parte de la información de la interacción RV vía aérea nace de la infección experimental con rinovirus. Recientemente se ha publicado una revisión de este problema y las evidencias muestran (9-11):

1. Los RV pueden afectar directamente a los bronquios.
2. La infección experimental induce cambios en la respuesta de la vía aérea aumentando la respuesta a metacolina que se mantiene hasta 15 días después de la infección.
3. Tras la infección por RV aumenta la respuesta inflamatoria inducida por provocación alergénica.
4 Existen considerables variaciones individuales en la respuesta a la infección experimental, tanto en lo que se refiere a la sintomatología como a la cantidad de virus que se detecta. Lo cual se atribuye a diferentes tipos de respuesta de las células T.

Tabla I

Factores de riesgo de sibilancias persistentes

Dermatitis atópica
Rinitis sin síntomas de catarro
Sexo masculino
IgE elevada a los 9 meses de vida
Tabaquismo en la madre
Asma en la madre

Estas observaciones sugieren que existe una importante correlación entre la infección por rinovirus y la potenciación de la respuesta inflamatoria alérgica. Pero en ningun caso se demuestra que la exposición al alergeno incremente la gravedad de la infección vírica (11).

Por otra parte, han desarrollado diferentes modelos *in vitro* para valorar las consecuencias de la interacción de los rinovirus y las células inmunocompetentes. Así se han incubado rinovirus con macrófagos obtenidos de lavados broncoalveolares y mononucleares de sangre periférica. En conjunto estos estudios indican que los rinovirus pueden activar a los linfocitos e inducir la generación de citocinas con efectos proinflamatorios. Además, cuando los rinovirus interactuan con los macrófagos estas células secretan TNF-a e IL-1b. Estas citocinas incrementan la expresión en la célula epitelial de la molécula de adhesión ICAM-1, y puesto que esta es el receptor principal de los rinovirus, los rinovirus pueden tener mayor probabilidad de infectar y de perpetuar el proceso (8, 11, 12, 15).

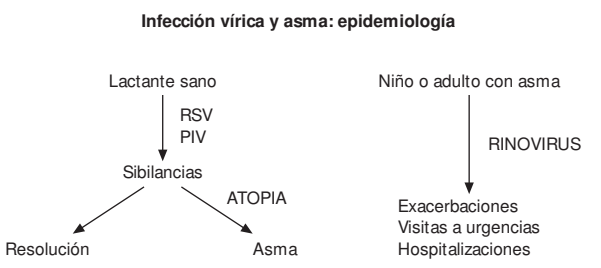


Figura 1.—Infección vírica y asma: epidemiología.

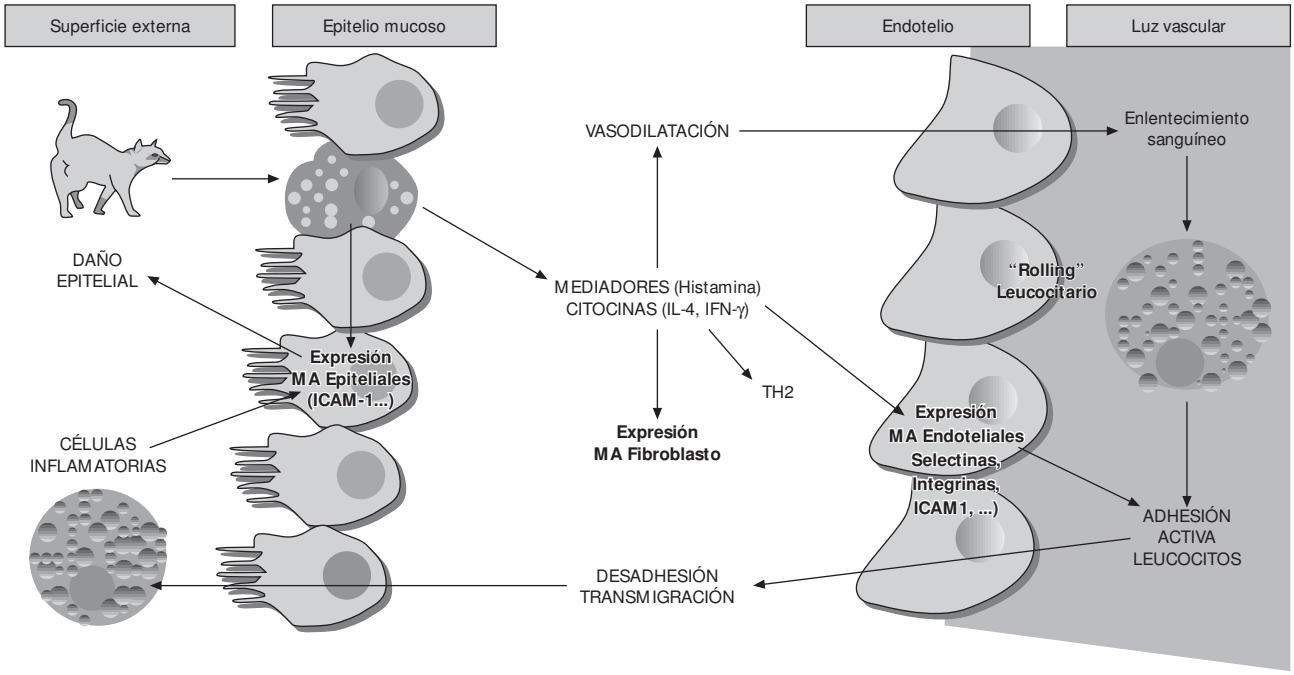


Figura 2.—Moléculas de adhesión e inflamación alérgica.

INTERACCIONES DE LOS RINOVIRUS Y LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Las moléculas de adhesión desempeñan un papel clave en la reacción inflamatoria alérgica, puesto que son absolutamente necesarias para que las células inflamatorias lleguen desde la sangre al lugar de la reacción, por rodamiento, activación y migración, a través de la pared endotelial.

Las moléculas de adhesión más importantes son las selectinas, las integrinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas.

La molécula ICAM-1 (intercelular adhesión molecule 1), pertenece al grupo de las inmunoglobulinas y se encuentra en la superficie de las células epiteliales y endoteliales. Su ligando natural es LFA1 *(limphocite function associated antigen)* que está ampliamente distribuido en los leucocitos, incluyendo los eosinófilos y además está en relación con el reclutamiento de leucocitos en los sitios donde se produce una inflamación (12). Así, tras la exposición al antígeno se produce una liberación de mediadores por parte del mastocito que conduce al inicio de una reacción inflamatoria en la cual, uno de los pasos tempranos es un aumento de la expresión de ICAM-1 sobre las superficies del epitelio endotelial y bronquial.

El aumento de la expresión de ICAM-1 ocurre simultáneamente a la llegada de las células inflamatorias y se correlaciona también con la intensidad de los síntomas (11, 12, 15) (fig. 2). La lesión del epitelio, consecuencia de la infección vírica, da lugar a la producción de diferentes citocinas y quimocinas, metabolitos del ácido araquidónico, endotelinas y óxido nítrico, al mismo tiempo que se activan las moléculas de adhesión. Como consecuencia de esto se facilita el reclutamiento de células inflamatorias en la mucosa. Estas células así reclutadas van a producir una variedad de productos que activan a diferentes células migratorias para así perpetuar la respuesta inflamatoria. Esto representa una nueva visión de las células epiteliales que pasan de tener un papel de barrera a un protagonismo más activo.

Estudios realizados en primates, muestran que la expresión de ICAM-1, aumenta fuertemente en el epitelio bronquial y en el endotelio, tras la provocación con alergeno (13), lo cual puede aumentar la susceptibilidad a la infección por RV y la capacidad de provocar ataques de asma.

Por otra parte, la infección por virus respiratorios condiciona una respuesta inflamatoria del epitelio con la producción de varias citocinas proinflamatorias: IL-6, IL-8, IL-10; GM-CSF, RANTES y otras, lo cual incrementa la expresión de ICAM-1 y la reacción inflamatoria consiguiente.

Se ha estudiado la expresión de ICAM-1 en las células epiteliales nasales en sujetos alérgicos a ácaros y polen de parietaria (14-15) comparados con controles normales.

Los resultados muestran que la expresión de ICAM-1 estaba continuamente aumentada en los pa-

cientes alérgicos a ácaros, incluso si estaban asintomáticos, probablemente debido a una continua exposición al alergeno que condicionaría un grado de inflamación mínima aunque persistente. Lo mismo ocurría en los pacientes políticos dentro de la temporada de polinización. Por el contrario, fuera de la estación polínica no existía expresión de ICAM-1 y también faltaba esta expresión en los sujetos normales.

Se comprobó además que 30 minutos después de la provocación específica se detectaba ICAM-1 en todos los pacientes alérgicos, cosa que no sucedía en los controles normales.

Parece entonces que la presencia de ICAM-1 es un buen marcador de la inflamación alérgica.

Por otra parte, la ICAM-1, es el receptor usado por el 90% de los rinovirus para adherirse a la célula epitelial e infectarla (16). Su mayor expresión en la inflamación alérgica puede predisponer al individuo a mayores tasas de infección por rinovirus, lo cual conduce a una mayor expresión de ICAM-1 y a mayor infiltrado inflamatorio (11, 14).

Tabla II

Antihistamínicos y expresión de ICAM-1

Provocación antigénica	Nasal	Ocular
Ceterizina		D
Loratadina*	D	D
Terfenadina		D
Oxotamida		D
Mizolastina		SC
Levocabastina		D
Azelastina	D	D

D: disminuye; SC: sin cambios.
Modificada de Ciprandi G et al. Asthma and allergic diseases. Academic Press, 1998.

Tabla III

Tratamiento antialérgico y supresión de ICAM-1

Provocación antigénica	Nasal	Ocular
Deflazacort	D	D
Fluticasona	D	
IT nasal	D	

INFECCIÓN VÍRICA Y TRATAMIENTO: INTERACCIONES

Hemos visto que el aumento de la expresión de ICAM-1 como consecuencia de la exposición alergénica, aumenta las posibilidades de infección por rinovirus en virtud del aumento del número de receptores para ellos.

Tenemos, por tanto, estudios diferentes que muestran una relación casual entre la enfermedad respiratoria vírica de vías altas y el subsecuente inicio de alergia respiratoria y/o asma. Podría existir entonces una estrategia de tratamiento dirigida a la prevención de las infecciones respiratorias y la expresión de ICAM-1 en orden a prevenir el desarrollo de alergia o a minimizar el impacto de las infecciones sobre el número e intensidad de los síntomas.

Los recientes avances en el conocimiento del papel primordial que desempeñan las moléculas de adhesión en la inflamación alérgica han orientado hacia una nueva visión de la terapéutica basada en el bloqueo de estos receptores. En una reciente revisión realizada por Ciprandi (17) se muestra las diferentes posibilidades de este tipo de intervención.

Algunos antihistamínicos de segunda generación se han mostrado útiles en la modulación de la expresión de molécula de adhesión ICAM-1 en el epitelio nasal. Los mecanismos por los cuales se produce este efecto no son bien conocidos, si bien, parecen independientes del efecto antihistamínico (tablas II y II).

Así, el tratamiento precoz y prolongado, durante la niñez, con estos antihistamínicos podría ser particularmente útil en la prevención del desarrollo de asma o rinitis alérgica e incluso de la prevención de la infección por rinovirus. Algunos estudios publicados recientemente parecen corroborar esta hipótesis.

En un estudio controlado con placebo, realizado en 20 pacientes de 4 a 13 años alérgicos a ácaros, con rinoconjuntivitis y/o asma leve, el tratamiento prolongado, durante un año, con terfenadina a dosis de 1 mg/kg de peso, redujo de manera notable los síntomas nasoconjuntivales y bronquiales al mismo tiempo que se demostró una disminución altamente significativa de los niveles de ICAM-1 en el epitelio nasal de los pacientes en el grupo activo (18). Por otra parte, el número de visitas no programadas, como consecuencia de la aparición de síntomas respiratorios, fue significativamente menor que en el grupo control.

En el estudio ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) se incluyeron 817 niños de 1 a 2 años que padecían dermatitis atópica y tenían antecedentes familiares de enfermedad atópica en un progenitor o un hermano, en un intento de prevenir la posible aparición de asma que se ve en los niños con eccema atópico.

El ensayo doble ciego, controlado con placebo, aleatorio, se llevó a cabo en varios países. En él los niños fueron tratados durante 18 meses con ceterizina (0,25 mg 2 veces al día) o placebo. A todos ellos

se les realizó un control clínico y analítico que incluyó una determinación de anticuerpos IgE totales y específicos. En los resultados, si bien, el número total de pacientes con asma del grupo activo y placebo fue similar, cuando se examinaron aquellos pacientes con IgE específica elevada frente a gramíneas o ácaros del polvo, el riesgo relativo de padecer asma se redujo en un 50% (19).

Actualmente esta en marcha un estudio multinacional, doble ciego controlado con placebo y randomizado que trata de valorar el posible papel de la loratadina como tratamiento preventivo de la aparición de asma y/o infecciones víricas en niños de 2 a 3 años (Estudio PREVENTIA). En el último congreso de la Academia Europea de Alergia se han presentado los resultados preliminares de este estudio referidos a 412 pacientes entre 12 y 30 meses de edad. Los criterios de inclusión consistían en que estos pacientes debían haber experimentado 5 episodios de infecciones de vías respiratorias altas y no más de 2 episodios con sibilancias en el año previo a la inclusión. A los 12 meses de tratamiento el número de episodios de sibilancias del grupo activo comparado con el placebo 0,8 *vs* 1,2 mostraba una disminución significativa de estos episodios de sibilancias ($p < 0,001$). En los próximos meses se espera completar este estudio con datos del segundo año de seguimiento.

OTRAS IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Desde el punto de vista epidemiológico podemos apreciar que existe una correlación entre la aparición de infecciones víricas y exacerbaciones de asma que siguen un patrón estacional que suele coincidir con el período de escolaridad y se hacen menos frecuentes en vacaciones (1, 5, 7). Estos mismos estudios sugieren que la infección vírica del tracto respiratorio inferior en la niñez temprana se asocia a cambios patológicos en la vía aérea que incluyen hiperreactividad y obstrucción crónica de la misma. Si bien no hay un mecanismo que explique por sí solo por qué los virus condicionan la aparición de asma, existe un hilo conductor que une a todos los mecanismos que pudieran estar implicados y este es la capacidad que tienen los virus de causar inflamación, bien directamente a través de efectos citopáticos, o indirectamente incrementando la inflamación de las células respiratorias como consecuencia de la producción de citocinas proinflamatorias.

Esta aseveración sugiere que terapias antivíricas específicas pudieran tener un protagonismo fundamental para reducir la morbilidad derivada de este tipo de infecciones. Más aún, estrategias dirigidas a prevenir las enfermedades respiratorias de la infancia, bien por vacunación o con medicaciones antivíricas podrían potencialmente reducir la incidencia de asma en el niño. Actualmente se recomienda la vacunación antigripal dentro del tratamiento del niño asmático, pero desafortunadamente hay más de 100 serotipos de rinovirus, por lo que la vacunación en este tipo de pacientes no es una opción terapéutica.

La posibilidad de prevención estaría basada en una estrategia de evitación de la infección teniendo en cuenta la vía de inoculación. En una reciente revisión de Mygind et al (20) se enfatiza la importancia de evitar la autoinoculación derivada de tocarse la nariz y los ojos en aquellos pacientes que habían contactado con los virus. Al mismo tiempo que se aconseja la evitación de guarderías en pacientes que tengan una afectación importante.

INFECCIÓN VÍRICA COMO DESENCADENANTE DE ASMA Y TRATAMIENTO CON ESTEROIDES

La evidencia de que los rinovirus aumentan la reacción inflamatoria tardía en los asmáticos aporta argumentos para el uso de esteroides tratando de minimizar la intensidad y persistencia de la sintomatología. Si bien es comúnmente aceptado el uso de esteroides en las exacerbaciones de asma no existen muchos estudios controlados con placebo que traten de esta situación específica. Un estudio abierto demuestra que una dosis de prednisona de 1 mg/kg dada al inicio del proceso reduce el número de crisis, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones (21).

Algunos estudios (22, 23) realizados en pacientes preescolares con altas dosis de beclometasona inhalada, entre 1.500 y 3.200 mg/día administrados al inicio de la infección respiratoria, muestran una modesta aunque significativa, reducción en la gravedad de los ataques cuando se les compara con placebo.

Otro estudio realizado con budesonida a dosis de 1.600 mg durante los primeros 3 días y 800 mg los 7 días siguientes muestra una significativa reducción de los síntomas, particularmente tos y jadeo, cuando se compara con el grupo placebo. Sin embargo, no existían diferencias entre los dos grupos en lo que se refiere a atención hospitalaria (24).

En niños de 7 a 9 años, que habían tenido episodios de broncospasmo ligado a infecciones víricas durante el año anterior, se ha estudiado el posible efecto preventivo de la administración de beclometasona a dosis de 400 mg/día durante 6 meses, comparándola con placebo. Si bien la función respiratoria mejoraba significativamente en el grupo activo, no había diferencias en el porcentaje de días con síntomas o en la frecuencia, intensidad o duración de los

episodios de broncospasmo cuando se comparaban los dos grupos (25).

Como puede observarse existen resultados discordantes que pueden explicarse tanto por la variabilidad de los fármacos y dosis empleadas como por la diferencia de edad de los pacientes. Así mismo hay que tener en cuenta la propia heterogenidad del asma y las diferentes respuestas que pueden orquestarse después de la infección vírica (11).

Una revisión crítica realizada por la biblioteca Cochrane en la que se incluyen éstos y otros estudios concluye que los corticoides inhalados pueden resultar parcialmente eficaces en el tratamiento de los episodios de sibilancias leves o moderados pero que no hay ninguna evidencia a favor de mantener este tratamiento como preventivo (26).

INFECCIÓN VÍRICA: ASMA Y TRATAMIENTO CON ANTILEUCOTRIENOS

Se ha descrito un aumento en la producción de cistenil leucotrienos en los preescolares con broncospasmo ligado a infecciones víricas.

En un grupo de 82 pacientes con broncospasmo se determinó la concentración de LT en las secreciones y se compararon con indivíduos normales y con pacientes afectos de infección vírica, pero sin broncospasmo, y se encontraron significativamente aumentadas (27). Ello abre la ilusionante posibilidad de tratar a estos pacientes con antileucotrienos, lo cual facilitaría sobremanera el tratamiento dadas las dificultades para el buen cumplimiento de tratamiento inhalado en este tipo de pacientes.

SUMMARY

Rhinovirus infections are the main cause of wheezing in children and adults. Studies carried out with experimental infections report that at least in certain conditions, this infection may spread to the lower respiratory tract as the virus acts on the respiratory epithelium. *In vitro* experiments with cells from the immune system and lower respiratory tract suggest that the mechanisms of action are directly linked to the production of pro-inflammatory cytokines. Both *in vivo* and *in vitro* evidence shows that rhinoviruses may stimulate bronchial epithelial cells to produce cytokines and pro-inflammatory chemokines. They may also stimulate the cholinergic and non-cholinergic nervous system, increasing the production of ICAM-1 and may give rise to a T-lymphocyte non-specific response or to T-lymphocyte replication in direct relation with viral infection. In addition, greater production of cysteinyl leukotrienes has been observed in the secretions of patients with bronchospasm.

Experimental infection with Rhinovirus increases clinical symptomatology and bronchial hyperreactivity. The latter is associated with increased eosinophils and cationic proteins in sputum.

The above findings suggest that multiple cellular pathways are involved in the induction of exacerbations of asthma induced by the virus. In addition, the possible stimulating role of exposure to allergens in sensitized patients would also increase allergic inflammation.

Because of the limited therapeutic efficacy of steroids in reducing exacerbations, new treatment strategies based on greater insight into the physiopathology of the role of viruses in asthma are needed.

Key words: Childhood asthma. Rhinovirus. Viral infection. Adhesion molecules. Corticoids. Anti-leukotrienes.

Correspondencia:

Dr. M. Boquete Paris
Sección de Alergia
Hospital de Calde
Ctra. de Santiago-Calde, s/n
27210 Calde. Lugo

BIBLIOGRAFÍA

1. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TAE Heymann PW. Risk factors for acute wheezing in infants and children: Viruses, pasive smoke,and IgE antibodies to inhalant allergens. Pediatrics 1993; 92: 535-40.
2. Rakes GP, De Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Hayden FG, Platts-Mills TAE, Heymann PW. Human rhinovirus in wheezing children relationship to serum IgE and nasal eosinophil cationic protein. J. Allergy Clin. Immunol 1995; 95: 260.
3. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. N Engl J Med 1988; 319: 1112-7.
4 Jhonston SL, Sanderson G, Pattermore PK, Smith S, Bardin BCB, Lambden PR et al. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptons. J Clin Microbiol 1993; 31: 111-7.
5. Jhonston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampke F, Josephs L et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of Asthma in 9-11 year old children. Br Med J 1995; 310: 1225-8.
6. Nicholson KG, Kent J, Ireland D. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. Br Med J 1993; 307: 982-6.
7. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitans of asthma symptons. I epidemiology. Clin Exp Allergy 1992; 22: 325-36.

8. Busse WW. El papel de los virus en el asma. En Nuevos horizontes en asma. Simposium 206 CIBA Foundation. Barcelona: Medical Trends, 1997.
9. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airway inflammation during rhinovirus colds in normal and asthmatic subjects. Am J Resp Crit Care Med 1995; 151: 879-86.
10. Gern JE, Calhou WJ, Swenson C, Shen G, Busse W. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway resposiveness in allergic subjects. Am J Resp Crit Care Med 1997; 155: 1872-6.
11. Gern JE, Busse W. The role of viral infections in the natural history of asthma J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 201-12.
12. Canonica GW, Pronzato C, Fiorino N, Ciprandi G. Bagnasco M. Adhesion molecules a review of their clinical roles in allergic inflamation. ACI News 1993; 5: 80-4.
13. Wegner CD, Gundell RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Inter-cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. Science 1990; 247: 456-9.
14. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Passalacqua G, Bagnasco M, Canonica GW. Allergen specific challenge induces Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on nasal epithelial cells in allergic subjects: Am J Resp Crit Care Med 1994; 150:1653-9.
15. Canonica GW, Ciprandi G, Pesce GP, Buscaglia S, Paolieri F, Bagnasco M. ICAM-1 on epithelial cells in allergic subjects: hallmark of allergic inflamation. Int Arch Allergy Immunol 1995; 107: 99-102.
16. Stauton DE, Merluzzi UI, Rothlein R, Barton R, Marlin SD, Springer TA. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. Cell 1989; 56: 849-53.
17. Ciprandi G, Passalacqua G, Azzarone B, Banasco M, Canonica GW. Molecular events in allergic inflammation: expresion of adhesion molecules and their modulation. In: Asthma and Allergic Diseases: Physiology, Immunopharmacology and Treatment. Academic Press, 1998.
18. Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. Allergy 1999; 54: 358-65.
19. Grupo de Estudio del ETAC. Factores alérgicos asociados con el desarrollo de asma y la influencia de la cetirizina en un ensayo doble ciego controlado con placebo y randomizado: primeros resultados del ETAC. Pediatr Allergy Immunol 1998; 9: 116-24.
20. Mygind N, Gwaltney Jr JM, Winther B, Owen Hendley J. The common cold and asthma. Allergy 1999; 54 (Suppl 57): 146-59.
21. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Chilhood asthma: prevention of attacks with short term corticosteroid treament of upper respiratory tract infection. Pediatrics 1988; 81 (5): 624-9.
22. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute episodic asthma in preschool children using intermitent high dose inhaled steroids at home. Arch Dis Child 1990; 65: 407-10.
23. Connet G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. Arch Dis Child 1993; 68: 85-7.
24. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled coricosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. Acta Paediatr 1999; 88: 42-7.
25. Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. Brit Med J 1997; 315: 858-62.
26. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of chilhood (Cochrane Review). In The Cochrane Lybrary, 2000; 4: Update Software.
27. Van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC 2nd, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cystenyl leukotrienes in virus induced wheezing. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 630-6.

Infección por el virus respiratorio sincitial y asma

M. A. Martín Mateos

Prof. Titular de Pediatría. Servicio de Inmunología y Alergia. Unidad Integrada de Pediatría. Hospital Clínico-Hospital San Juan de Dios. Universidad de Barcelona.

RESUMEN

La presentación de asma bronquial, en los años posteriores a un primer brote de bronquiolitis por VRS fue referida inicialmente por Mc Intosh, invocando una patogenia común y confirmando con el seguimiento durante más de 5 años de estos niños, la mayor frecuencia de bronquitis disneizante y asma (50 %). Trabajos más recientes de Hibbert y Schroechkenstein confirman de nuevo este hecho, aumentando el porcentaje de aparición de asma hasta en el 71 % de los niños bien controlados, durante los 5 años posteriores al primer brote de bronquiolitis que ocurrió en los primeros 12 meses de vida. Otros autores citan cifras algo menores entre el 25 y el 57 %. Stein et al efectuaron un seguimiento de 888 niños que padecieron bronquiolitis VRS, hasta los 13 años observando que a los 3-5 años padecían asma el 69 %, a los 4-5 años el 55 % y a los 6-8 años el 31 %. En nuestra experiencia, los niños que padecieron bronquiolitis VRS antes de los 6 meses, 58 de ellos sobre 75, tuvieron asma del lactante en los 3 años siguientes 30, es decir, el 51 %. Los que te-

nían más de 6 meses en el momento de la bronquiolitis fueron 17, y 5 de ellos presentaron bronquitis disneizante en los 3 años siguientes, es decir el 29%.

En un trabajo prospectivo seleccionamos 50 niños de edades comprendidas entre 3 y 7 meses que tuvieron bronquiolitis VRS, desde diciembre de 1997 a febrero de 1998, con un seguimiento posterior hasta el año 2000. De ellos, 22 (44%) tuvieron asma y el resto (28: 56%) tuvo episodios aislados de tos y sibilancias, que no entraban en los criterios de asma. En los niños con asma se elevó en todos la IgE total, al cabo de los 2 años de seguimiento, pero sólo uno de los niños presentó sensibilización al huevo.

La dificultad respiratoria que aparece en el brote inicial de bronquiolitis, se explica muy bien por el efecto citopático del virus sobre el árbol respiratorio del lactante.

El VRS produce inflamación de la mucosa bronquial, cuyos efectos pueden persistir durante 6-7 semanas aun después de la curación del primer episodio. Este epitelio inflamado y denudado, es terreno predispuesto para futuras reinfecciones víricas, de menor gravedad, pero que cursarán con disnea por irritación de los receptores vagales al descubierto. La inflamación producida por cualquier mecanismo (VRS, inhalación de histamina, de metacolina o de ozono) es capaz de alterar las uniones intercelulares del epitelio mucoso branquial, lo que condiciona, aún sin lesión importante necrótica, la facilidad para la penetración de irritantes, que estimulan los receptores vagales y conducen a broncospasmo.

En conclusión, se puede afirmar hoy que la bronquitis por VRS constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma en el lactante. El riesgo aumenta en niños con antecedentes familiares o personales de atopia. Las formas graves de bronquiolitis por VRS son más frecuentes en atópicos. La aparición de asma extrínseca tras bronquiolitis por VRS es más frecuente que en niños que no han padecido bronquiolitis por VRS.

Palabras clave: Asma infantil. Virus sincitial respiratorio. Bronquiolitis.

INTRODUCCIÓN

Las relaciones de esta infección por *virus respiratorio sincitial* (VRS), bronquiolitis y asma infantil se van acercando poco a poco, a medida que se avanza en el conocimiento de la fisiopatología del asma y los mecanismos inflamatorios implicados en la aparición de hiperreactividad bronquial. Existen numerosos autores que trabajan sobre esta línea de investigación, aportando conclusiones parciales, pero que parecen coincidir, pese a proceder de distintas unidades de estudio.

Tabla I

Factores pronósticos desfavorables en bronquiolitis

Prematuridad
Bajo peso al nacer
Patología previa
Inmunodeficiencia (+ 78%)
Displasia broncopulmonar
Cardiopatía congénita (+ 37%)
Fibrosis quística
Edad inferior a 3 meses
Bajo peso al enfermar
Historia familiar de atopia

El VRS es un virus ARNm, se incluye en la familia de los *Paramixoviridae*, el género *Pneumovirus* y la especie VRS, el virión dispone de nucleocápside helicoidal y envoltura lipoproteica con formaciones espiculares. Carece de neuraminidasa y hemaglutinina y la cápsula lipoproteica está formada por proteínas F y G que definen los grupos serológicos A y B (1, 2). La proteína G es esencial para la unión del virus a la superficie celular y la proteína F efectúa la fusión a la célula respiratoria; ambas proteínas son esenciales para que el virus infecte y además interaccionan con el sistema inmune. El diámetro de las partículas infecciosas, oscila entre 150 y 300 mm y suelen sobresalir de la célula huésped dando lugar a formas filamentosas de unas 10 m de longitud. Por su estructura y tamaño apenas se parece a otros virus respiratorios y es por ello fácil de identificar.

La infección afecta inicialmente a las vías respiratorias altas, quedando limitada muchas veces a esta zona, pero en niños menores de 1 año y de éstos en los menores de 6 meses, es frecuente la diseminación a vías respiratorias bajas produciendo clínica de bronquiolitis, neumonía y bronconeumonía con gravedad variable dependiendo de factores tales como la prematuridad; bajo peso al nacer con edad gestacional normal; existencia de patología previa respiratoria o cardíaca (asma bronquial extrínseca, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, cardiopatía congénita); la edad menor de tres meses; la existencia de bajo peso en el momento inicial de la infección y la historia familiar o personal de atopia, aun cuando el niño no haya manifestado aún clínica de asma (3, 4) (tabla I). Todos estos factores no sólo propician la presentación de bronquiolitis, sino la mayor gravedad de la misma y la aparición más frecuente de complicaiones futuras, entre ellas el asma.

Tabla II

Diagnóstico de infección por VRS

Anticuerpos neutralizantes (suero)
ELISA (secreciones)
Anticuerpos frente a proteínas del virus (suero) (Western-Blot)
Glucoproteína G
Glucoproteína F
Matriz proteica UPM
Proteína nucleocápside VP_{32}
Inmunofluorescencia

Se ha sugerido que serían mecanismos inmunitarios los que formarían el sustrato de estos factores predisponentes, lo cierto es que en el lactante pequeño y en el niño menor de 1 año existe déficit o inmadurez inmunitaria fisiológica, humoral y celular y que en todos los factores predisponentes citados, está agravada esta deficiencia inmunitaria. Por ello cabe pensar que la menor defensa inmunitaria frente a la infección vírica por VRS favorece la progresión a vías bajas de una infección de vías altas y la aparición de bronquiolitis.

Una vez el virus penetra en las células del epitelio mucoso respiratorio, se produce la replicación vírica pasando el virión rápidamente de célula a célula y más tarde a sangre (viremia). La respuesta inmunitaria que se establece es variada, se forman anticuerpos IgM, IgG e IgA detectables en suero, con poca capacidad de defensa inmune; anticuerpos IgA secretores en mucosa bronquial que actúan parcialmente como defensa de barrera frente a sucesivas reinfecciones; linfocitos T citotóxicos; que reconocen células infectadas por VRS asociados con antígenos HLA_I y las destruyen, siendo éste el mecanismo defensivo más efectivo, pero que conlleva destrucción celular y aparición secundaria de síntomas debido a descamación celular y posible lesión epitelial (5).

La inmunidad que confiere no es definitiva y se producen reinfecciones posteriores, pero sí parece haber una inmunidad parcial, porque las infecciones por VRS son siempre más leves que la primoinfección.

Se entiende por *bronquiolitis*, la inflamación de las vías respiratorias bajas (bronquios, bronquiolos) de etiología vírica, que cursa clínicamente con dificultad respiratoria y ruidos respiratorios audibles, sobre todo sibilancias, que acontece en un niño menor de 2 años. Algunos autores añaden a esta definición que debe tratarse del primer brote; pero es conocido que puede haber más de un brote de bronquiolitis en el mismo año, aunque los sucesivos suelen ser más leves (6).

Se produce típicamente en invierno, y también en los cambios de estación en que el frío y las variaciones bruscas de temperatura, favorecen las infecciones en general y las virasis en particular. Lo habitual es que se presente en el primer año de vida y más entre los 3 y 6 meses, momento de menor defensa inmunitaria. Los agentes víricos que se implican con mayor frecuencia son VRS entre el 53,3 y el 70 %, adenovirus alrededor del 13 %, influenza A-B con 7 % y parainfluenza 4,7 % (7).

Los síntomas clínicos de la enfermedad se inician por un proceso catarral de vías altas, rinitis, tos, con febrícula o fiebre alta, al que se añade, polipnea, espiración alargada, respiración superficial y sibilancias audibles. La exploración clínica y radiológica confirman signos de atrapamiento aéreo y en las formas complicadas y graves se pueden presentar focos de condensación múltiples de aspecto bronconeumocócico. En general son bronquiolitis leves que responden bien al tratamiento; entre los niños que precisan hospitalización el *exitus* es de 2 a 5 % y son lactantes pequeños con factores de riesgo añadido. Los niños con cardiopatías congénitas e inmunodeficiencias padecen formas graves de infección por VRS con elevada mortalidad (8), que se estima en el 78 % para las inmunodeficiencias y el 37 % para las cardiopatías congénitas.

Las complicaciones graves son poco frecuentes. De especial interés es la aparición posterior de cuadros de bronquitis disneizante de repetición, secundarios a hiperreactividad bronquial y la presentación de asma bronquial extrínseca tras un primer episodio de bronquiolitis (9-11).

El diagnóstico de bronquiolitis se hace por los síntomas y signos clínicos, con ayuda de pocas pruebas complementarias. El diagnóstico de la infección por VRS se realiza mediante la determinación de anticuerpos neutralizantes en suero, con dos determinaciones separadas por intervalos de 2 o 3 semanas. Determinación por método enzimático de los antígenos víricos en secreciones nasofaríngeas o bronquiales (ELISA VRS), de gran utilidad, alta fiabilidad y especificidad, que proporciona el diagnóstico en unas horas. Determinación de anticuerpos frente a proteínas de virus, en suero (Western Blot) en el que se aíslan anticuerpos frente a proteínas G, F, VPM y VPB_{32} (12). Identificación del virus por inmunofluorescencia en secreciones respiratorias (tabla II).

El tratamiento es sintomático, manteniendo una correcta hidratación y alimentación, oxígeno si existe hipoxia y broncodilatadores, agonistas B_2 parecen ser los más útiles. En niños con bronquiolitis en los que se efectuó exploración funcional respiratoria, se detectó un descenso de la capacidad vital forzada (CVF), de flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEF_1), del flujo medio forzado (FMF_{25-75}) y au-

mento de las resistencias (R_w), tras aplicar tratamiento broncodilatador mejoraron todos los parámetros pero sobre todo el FMF_{25-75} que ascendió un 30 % (13). Los corticoides no tienen indicación más que en las formas muy graves, en las que han fracasado los demás métodos.

El tratamiento etiológico se efectuó hasta hace unos años, con ribavirina en aerosol, continuo durante 18-24 horas. Se vio que los niños tratados con ribavirina estaban menos expuestos a sufrir bronquitis disneizante o asma que los no tratados, pero los elevados riesgos derivados de su uso desaconsejan su empleo en la actualidad. Algunos autores, de forma experimental han aplicado tratamiento con interferón alfa-2 recombinante. En la actualidad el uso profiláctico de anticuerpos monoclonales anti-VRS, de clase IgG_1, frente a los serotipos A y B, está indicado en prematuros de menos de 32 semanas y más de 6 meses de vida, y niños con enfermedad pulmonar crónica (14).

BRONQUIOLITIS Y ASMA

La presentación de asma bronquial, en los años posteriores a un primer brote de bronquitis por VRS fue referida inicialmente por Mc Intosh (15), invocando una patogenia común y confirmando con el seguimiento durante más de 5 años de estos niños, la mayor frecuencia de bronquitis disneizante y asma (50 %). Trabajos más recientes de Hibbert (9) y Schroechkenstein (16) confirman de nuevo este hecho, aumentando el porcentaje de aparición de asma hasta en un 71 % de los niños bien controlados, durante los 5 años posteriores al primer brote de bronquiolitis que ocurrió en los primeros 12 meses de vida. Otros autores citan cifras algo menores entre el 25 y el 57 %. Stein et al efectuaron un seguimiento de 888 niños que padecieron bronquiolitis VRS, hasta los 13 años observando que a los 3-5 años padecían asma el 69 %, a los 4-5 años el 55 % y a los 6-8 años el 31 % (17) (tabla III). En nuestra experiencia, los niños que padecieron bronquiolitis VRS antes de los 6 meses, 58 de ellos sobre 75, tuvieron asma del lactante en los 3 años siguientes 30, es decir, el 51 %. Los que tenían más de 6 meses en el momento de la bronquiolitis fueron 17, y 5 de ellos presentaron bronquitis disneizante en los 3 años siguientes, es decir, el 29 %.

En un trabajo prospectivo realizado por la Dra. Garriga y nosotros, se han seleccionado 50 niños de edades comprendidas entre 3 y 7 meses que tuvieron bronquiolitis VRS, desde diciembre de 1997 a febrero de 1998, con un seguimiento posterior hasta el año 2000. De ellos, 22 (44 %) tuvieron asma y los 28 restantes (56 %) tuvo episodios aislados de tos y sibilancias, que no entraban en los criterios de asma. En los niños con asma (22) se elevó en todos la IgE total, al cabo de los 2 años de seguimiento, pero sólo uno de los niños presentó sensibilización al huevo.

Tabla III

Asma tras bronquiolitis VRS

Autor, año	Número	Edad (años)	Asma (%)
Gurwit, 1981	48	< 10	57
Pullen, 1982	105	< 11	25
Mok, 1984	102	< 7	32
Hibbert, 1989	48	< 6	71
Martín Mateos, 1993	75	< 4	46
Stein, 1999	888	< 13	69
Martín Mateos Garriga, 2000	50	< 4	44

La dificultad respiratoria que aparece en el brote inicial de bronquiolitis, se explica muy bien por el efecto citopático del virus sobre el árbol respiratorio del lactante. Durante el primer año de vida el calibre de los bronquios es pequeño en comparación con la superficie alveolar, el cartílago es blando y hay un número de glándulas mucosas mayor que en otras edades. Esta situación favorece la fácil oclusión de la vía aérea por fenómenos mecánicos. A ello se une la acción del virus que destruye células epiteliales mucosas, produce inflamación y descamación del epitelio mucoso, aumento de detritos que taponan los finos bronquios del niño. Como resultado de la necrosis celular y descamación epitelial, quedan al descubierto los receptores vagales, que al ser estimulados por el frío, o la acción mecánica de la descamación, condicionan la aparición de broncospasmo y disnea (18). Estos fenómenos explican bien la disnea en la fase aguda de la bronquiolitis, pero no totalmente la presentación de broncospasmo y disnea posterior.

El VRS produce inflamación de la mucosa bronquial, cuyos efectos pueden persistir durante 6-7 semanas aun después de la curación del primer episodio. Este epitelio inflamado y denudado, es terreno predispuesto para futuras reinfecciones víricas, de menor gravedad, pero que cursarán con disnea por irritación de los receptores vagales al descubierto. La inflamación producida por cualquier mecanismo (VRS, inhalación de histamina, de metacolina o de ozono) es capaz de alterar las uniones intercelulares del epitelio mucoso bronquial, lo que condicina, aún sin lesión importante necrótica, la facilidad para la penetración de irritantes, que estimulan los receptores vagales y conducen a broncospasmo (19). En

Tabla IV

Inflamación y asma

Macrófagos
Polimorfonucleares
↓
Radicales libres de O_2
Proteasas
Metabolitos ácido araquidónico
↓
Lesión epitelial
↓
Denudación receptores vagales
↓
Hiperreactividad bronquial

Tabla V

Proteínas del eosinófilo

Peroxidasa	EPO
Neurotoxina	EDN
Proteína catiónica	ECP
Proteína básica mayor	MBP

Acción tóxica epitelio
Destrucción celular
Descamación
Lesión epitelial
Denudación receptores
↓
Hiperreactividad bronquial

Tabla VI

Valor predictivo de la respuesta inmune durante la bronquiolitis

↑ IgE específica anti VRS
↑ PCE en suero o secreciones
↑ IFN-γ en secreciones
Eosinofilia o eosinopenia
↑ EgE total transitoria

↑ Riesgo de recurrencia de sibilancias

la inflamación de cualquier origen, acuden al foco células como los leucocitos polimorfonucleares y exacerban su función los macrófagos, ambas células activadas, liberan *in situ* radicales libres de oxígeno, proteasas y metabolitos del ácido araquidónico, todos ellos, tienen la propiedad de lesionar el epitelio bronquial y denudar los receptores vagales, cuyo estímulo inespecífico, condiciona la aparición de broncospasmo (20).

El VRS destruye gran número de células epiteliales *in vivo* e *in vitro*. La replicación vírica en las células epiteliales inicia los fenómenos lesivos respiratorios que incluyen proteólisis de L_kB y activación de NF_kB, incremento en la secreción de múltiples citocinas (TNF-α, G-CSF y IFN-γ), quimiocinasas (IL-8, proteína inflamatoria de macrófagos y RANTES) y moléculas de adhesión, que están elevadas en las vías aéreas durante las infecciones víricas y a su vez reclutan y activan células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos y células T activadas) que se encuentran igualmente elevadas en el asma (21).

La infección por virus respiratorio sincitial produce además otros efectos a largo plazo. Persisten durante semanas o meses las lesiones inflamatorias y el aumento de la sensibilidad de los receptores vagales. La acción del propio virus sobre los receptores B bronquiales, es de bloqueo, con lo que aparece tendencia al broncospasmo e hiperreactividad bronquial. La mucosa inflamada, con las uniones intercelulares alteradas, facilita la penetración de neumoalergenos a su través, la sensibilización y la presentación de asma bronquial extrínseca. En este sentido, estarán más predispuestos los niños con historia familiar de atopia, IgE elevada previamente a la enfermedad, niños con enfermedad alérgica asociada e hijos de madres fumadoras. También es conocido que el VRS produce IgE específica (22, 23), frente a antígenos víricos, la unión de Ag viral anticuerpo específico IgE en la superficie de los mastocitos bronquiales, produce la liberación de mediadores y la atracción de células que continúan, amplifican y mantienen la inflamación del epitelio bronquial (tabla IV). Cabe destacar como más lesivas las proteínas liberadas por el eosinófilo, con acción tóxica, destructiva, descamativa y lesional para el epitelio bronquial (24) (tabla V).

Recientes trabajos (25-27) han evidenciado la hipótesis de que las proteínas G del VRS induce el estímulo de los LTH_2 que libera IL-4 que estimula la producción de IgE y la sensibilización a neumoalergenos y alergenos de faneras animales.

Se admite hoy que una serie de datos apreciables durante una bronquitis por VRS, pueden constituir un valor predictivo de las recaídas de asma del lactante. Tales son la elevación de IgE específica frente a VRS, aumento de PCE (proteína catiónica eosinófila) en suero o secreciones, el aumento de interferón gamma (IFN-γ) en secreciones, la presencia en suero de eosinofilia o eosinopenia y el aumento de IgE total de forma transitoria (26) (tabla VI).

El riesgo de padecer asma después de una bronquiolitis VRS, según Martínez (27) podría estructurarse según criterios mayores: *1)* bronquiolitis grave; *2)* sibilancias presentadas en tres episodios o más, en los 6 meses siguientes a la bronquiolitis; *3)* historia familiar de asma, y *4)* dermatitis atópica. Y valorando como criterios menores: *1)* rinorrea inespecífi-

ca; *2)* sibilancias; *3)* eosinofilia, y *4)* sexo varón. El riesgo de asma del lactante se establecería con la existencia de los criterios mayores 1 o 2 más 3 o 4. O también con los criterios mayores 1 o 2 y dos criterios menores (tabla VII).

Una atractiva hipótesis patogénica que explicaría el asma posbronquiolitis VRS es la de la inflamación neurógena que parece probada a través de las investigaciones de Piedimonte et al (29). El VRS en el lactante con bronquiolitis, está en vías respiratorias inferiores y al tener unos pulmones inmaduros, la inervación pulmonar es más rica por lo que las terminaciones nerviosas pulmonares del lactante, resultan estimuladas por el VRS que da lugar a la liberación de sustancia P, cuyo receptor de alta afinidad (NK-1) se encuentra en los vasos y células como neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos. Como consecuencia de ello en los vasos se produce aumento de la permeabilidad y edema, los neutrófilos y eosinófilos emigran al pulmón y los linfocitos y macrófagos secretan citocinas, todo lo cual constituye la inflamación de las vías aéreas. Después de la resolución de la infección aguda la estimulación de los nervios pulmonares por aire frío, alergenos o irritantes, induce inflamación recurrente mediada por linfocitos T que expresan NK-1 (tabla VIII).

En conclusión, se puede afirmar hoy que la bronquiolitis por VRS constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma del lactante. El riesgo aumenta en niños con antecedentes familiares o personales de atopia. La formas graves de bronquiolitis por VRS son más frecuentes en atópicos. La parición de asma extrínseca tras bronquiolitis por VRS es más frecuente, que en niños que no han padecido bronquiolitis por VRS.

Tabla VII

Riesgo de asma

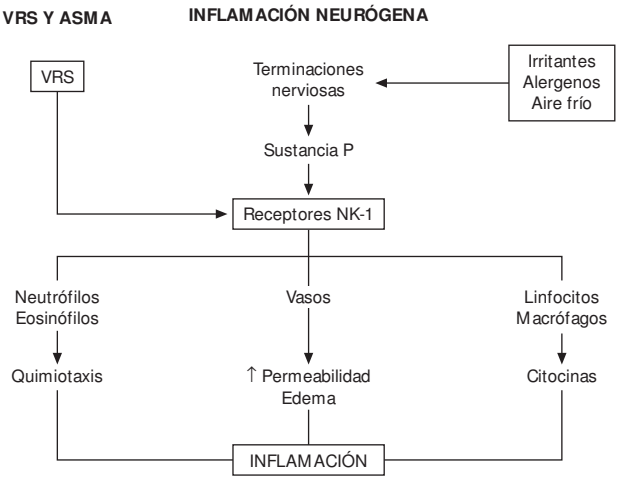
Criterios	
Mayores	Menores
1. Bronquiolitis grave	1. Rinorrea inespecífica
2. Sibilancias: 3 episodios en 6 meses	2. Sibilancias
3. Historia familiar asma	3. Eosinofilia
4. Dermatitis atópica	4. Varón

Riesgo de asma del lactante: 3 criterios
Mayores 1 o 2 + 3 o 4 3 criterios
Mayores 1 o 2 + 2 criterios menores

Martínez FD «Diagnóstico precoz del asma» Allergy 1999; 54: 24-28.

Tabla VIII

Mecanismo de producción de la reacción inflamatoria



SUMMARY

Presentation of bronchial asthma, in the years following the first outbreak of bronchiolitis due to respiratory syncytial virus (RSV) was first described by McIntosh, who postulated a common pathogenesis that was confirmed by the greater frequency (50%) of *wheezing bronchiolitis and asthma* during the more than 5 year follow up of these children. More recently, Hibbert and Schroechkenstein have again confirmed this phenomenon. These authors report that the percentage of asthma was increased by up to 71% in a group of children who contracted bronchiolitis during the first year of life and who were closely followed-up for 5 years after the outbreak. Other authors report figures between 25% and 57%. Stein et al. followed-up 888 children with RSV bronchiolitis until the age of 13 years and observed that at the age of 3-5 years 69% had asthma, at 4-5 years 55% did so and at 6-8 years 31% were asthmatic. In our experience of children who developed RSV bronchiolitis before the age of 6 months, 58 of 75 developed infantile asthma in following 3 years. Seventeen infants were aged more than 6 months at onset of bronchiolitis and of these 5 had *bronchiolitis*.

We carried out a prospective study of 50 children aged 3-7 months with RSV bronchiolitis from December 1997 to February 1998. Follow-up was until the year 2000. Of these children, 22 (44%) had asthma and the remaining 28 (56%) had isolated episodes of cough and wheezing, which did not fulfill the

criteria for asthma. Of the 22 children with asthma, all presented elevated total IgE by the second year of follow-up but only one of the children presented hypersensitivity to egg.

The breathing difficulties that appeared in the initial outbreak of bronchiolitis is well explained by the cytopathic effect of the virus on the airways of infants.

RSV virus produces inflammation of the bronchial mucosa, the effects of which may persist for 6-7 weeks, even after recovery from the first episode. The damaged and denuded epithelium provides fertile ground for future viral reinfections which, although less severe, produce dyspnea due to irritation of the exposed vagal receptors. Irrespective of the mechanism involved (RSV, histamine, methacholine or ozone inhalation) inflammation alters the intercellular junctions of the bronchial mucosal epithelium which, even in the absence of significant necrotic lesions, leads to increased penetration of irritants and stimulates the vagal receptors, leading to bronchospasm.

In conclusion, it can currently be stated that RSV bronchiolitis constitutes a risk factor for the development of infantile asthma. The risk is increased in children with familial or personal antecedents of atopy. Serious forms of bronchiolitis due to RSV are more frequent in atopic individuals. The appearance of extrinsic asthma is more frequent in children who have previously had RSV bronchiolitis than in those who have not.

Key words: Childhood asthma. Syncytial respiratory virus. Wheezing bronchiolitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tristam DA, Welliver RC. Respiratory Sincytial Virus. En: Murray PR. Manual of Clinical Microbiology, 7.ª ed. Washington: Am Society Microbiol, 1999.
2. Melnick JC. Taxonomy and classification of viruses. En: Murray PR. Manual of Clinical Microbiology, 7.ª ed. Washington: Am Society Microbiol, 1999.
3. Lebel MH et al. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. Arch Dis Child 1989; 64: 1431-7.
4. Van Steensel-Moll HA et al. Respiratory syncytial virus infections in children admitted to the invasive care unit. Pediatrie 1989; 44: 583-8.
5. Isaacs D et al. HLA class I antigens in severe RSV bronchiolitis. Tissue Antigens 1989; 34: 210-2.
6. Martin Mateos MA. Bronchiolitis. Arch Pediatr 1982; 33: 307-17.
7. Avila MM et al. Viral etiology in acute lower respiratory infections in children from a closed community. Am Rev Resp Dis 1989; 140: 634-7.
8. Gehrendt CEM et al. Watson for the International Study Group. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory sincytial virus. Eur J Pediatr 1998; 157: 215-20.
9. Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. Pediat Pulmonol 1989; 7: 153-8.
10. Dawson KP, Mogridge N. Acute bronchiolitis: a three year study. N Z Med J 1989; 102 (877): 528-9.
11. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbersson F, Kjellman B. Respiratory Sincytial Virus Bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1501-7.
12. Levine S et al. The response of infants with bronchiolitis to the proteins of respiratory sincytial virus. J Gen Virol 1988; 69: 1229-39.
13. Mallory GB Jr et al. Bronchial reactivity in infants in acute respiratory failure with viral bronchiolitis. Pediat Pulmonol 1989; 6: 253-9.
14. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la profilaxis de infecciones por VRS. Committee on infections diseases y Committee on fetus and newborn. Pediatrics 1998; 46.
15. Mc Intosh K. Bronchiolitis ans Asthma. Possible common pathogenic pathways. J Allergy Clin Immunol 1976; 57: 596-604.
16. Schroeckenstein DC. Busse WW. Viral bronchitis in childhood: relationship to asthma and obstructive lung disease. Semin Respir Infect 1988; 3 (1): 40-8.
17. Stein et al. Respiratory sincytial virus in early life and the risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999; 354: 441-5.
18. Mills J. Rapel de las infecciones respiratorias en el asma. En: Bronchial Asthma. New York: Grune & Stratton, 1986.
19. Cooper JAD et al. Bronchoalveolar cell activation after inhalation of a bronchoconstricting agent. J Appl Physiol 1988; 64: 1616-23.
20. Vater KA et al. Lower respiratory illness in early childhood and lung function and bronchial reactivity in adolescent males. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 302-7.
21. Busse WW et al. Asthma. Definition and pathogenesis. En: Middelton E. Allergy. Principles and Practise, 5.ª ed. St. Louis: Mosby, 1998.
22. Velliver RC et al. The appearance of cell-bound IgE in respiratory tract epithelium after Respiratory Sincitial Virus Infection. N Engl J Med 1980; 303: 1198-202.
23. Velliver RC et al. The development of respiratory sincitial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. N Engl J Med 1981; 305: 841-6.
24. Gleich GJ et al. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epitelium: A model of bronchial hyperreactivity. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 776-81.
25. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 399-408.
26. Gern JE. The role of viral infections in the natural history of asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 201-12.
27. Renzi PM et al. Cellular immunity is activated and a TH_2 reponse is associated with early wheezing in infant after bronchiolitis. J Pediatr 1977; 130: 584-93.
28. Martinez FD et al. Recognizing early asthma. Allergy 1999; 54 (Suppl. 49): 24-8.
29. Piedimonte G, Sigurs N. RSV and reactive airway disease: Is there an association? J Resp Dis Ped 2000; 2-4; Suppl 17-23.

Papel de la infección en el asma

M. Fernández-Benítez

Departamento de Alergología e Inmunología Clínica. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

Desde las primeras décadas del siglo xx algunos autores conceden a la infección respiratoria desencadenada por bacterias, un papel etiopatogénico en el asma bronquial, llamando la atención sobre la infección y la respuesta asmática.

En este sentido ya en 1995 presentamos un estudio sobre cultivos de secreción nasal y la relación existente con IgE y sensibilización a alergenos. Existe una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con sensibilización a *Dermatophagoides*, IgE elevada, y cultivo positivo de *Staphylococcus aureus.*

Siguiendo los estudios de Norn, realizamos un estudio en 40 niños, con edades comprendidas entre los 2-14 años, observando que los niños con sensibilización al ácaro y cultivo positivo liberaban mayor cantidad de histamina que los niños con cultivo negativo y que los controles, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte encontrábamos, al igual que otros autores, que la presencia conjunta del *Staphylococcus aureus* y *Dermatophagoides pteronysinus,* potencia la liberación de histamina antígeno-específica.

En los últimos años, cuando se empieza a estudiar el aumento de prevalencia del asma bronquial, es cuando se plantea el papel que la infección, entre otros factores, puede tener en el aumento de la misma.

Aprovechando la metodología del proyecto ISAAC, realizamos un cuestionario paralelo con preguntas relacionadas con los factores desencadenantes, contribuyentes, etc., entre los que se encontraba la infección respiratoria, hallando que existía una asociación entre haber tenido más de tres episodios de «bronquitis» en el último año acompañadas de fiebre y con una duración superior a los 7 días, y haber tenido asma alguna vez (OR, 29,09). Esta asociación es todavía superior con haber sufrido sibilancias en los últimos 12 meses (OR, 43,26), encontrando también que se asocia con la necesidad de acudir a urgencias (OR, 30,65). De estos resultados podemos concluir que la infección respiratoria es un factor agravante del asma, como ya conocemos.

Desde hace unos años, diferentes autores estudian cómo las infecciones respiratorias no nosocomiales pueden directamente modular la respuesta Th1/Th2. Con el fin de tener nuestra propia experiencia, estudiamos Interleucina 4 (IL-4) e Interferón gamma (IFN-g) séricas en una muestra de 41 niños con edades entre 3 y 17 años. Los valores más frecuentes de IL-4 expresada en ng/ml están entre 0,25-0,40, encontrando poca dispersión de la muestra, lo que no nos permite correlacionar con ningún parámetro. Por lo que se refiere al IFN-g, encontramos valores entre < 5 y 605 pg/ml.

En niños con inmunoterapia antígeno-específica, observamos valores de IFN-g con una media de 115,86 pg/ml, mientras que los que no siguen inmunoterapia, o llevan menos de 1 año con la misma, tienen una media de 66,06 pg/ml, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,035$), lo que pone de manifiesto una respuesta Th1 frente a la inmunoterapia. Esta significación no la encontramos si incluimos los niños que llevan menos de 1 año de inmunoterapia.

Cuando estudiamos los niños con inmunoterapia bacteriana y agrupándolos de la misma manera, encontramos que la media de IFN-g de los niños con inmunoterapia de más de 1 año, es de 56,4 pg/ml frente a 101,75 pg/ml sin inmunoterapia, siendo esta diferencia significativa ($p = 0,034$). Podemos concluir que la inmunoterapia bacteriana modifica la respuesta Th1, inhibiéndola en aquellos niños con mayor susceptibilidad frente a las infecciones.

A la vista de estos resultados preliminares, sería interesante seguir determinando interleucinas con el fin de objetivar la modificación de las mismas con la inmunoterapia en un estudio prospectivo y con una muestra seleccionada en relación a la inmunoterapia y no otros parámetros, ya que los que hemos estudiado no guardan relación.

Palabras clave: Asma bacteriana. Interleucinas. Interferón gamma. Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

Ya desde las primeras décadas del siglo XX algunos autores conceden a la infección respiratoria desencadenada por bacterias, un papel etiopatogénico en el asma bronquial, llamando la atención sobre la infección y la respuesta asmática. Diversos autores, como Cooke, en 1932 publica un artículo sobre asma infecciosa (1), Sánchez Cuenca (2) en 1944 en su libro de Asma queda reflejada la importancia de la infección en el desencadenamiento del broncospasmo y D. Carlos Jiménez Díaz (3) no sólo en su libro «El asma bronquial y afecciones afines», sino también en sus publicaciones, demuestra el interés que tenía por la participación de la infección en el asma, y en este sentido en la REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA en 1956 hay un artículo sobre el tratamiento del asma infecciosa con fracciones puras de bacterias. De esta escuela de D. Carlos es también Oehling (4) y otros contemporáneos, que tratan de estudiar el comportamiento de la bacteria como antígeno, sin encontrar una respuesta concluyente. En esta época se distinguía el asma extrínseca, alérgica o atópica, reconociéndose la mediación de una reacción tipo I de la clasificación de Gell y Coombs, mientras que el asma intrínseca, no alérgica, idiopática, etc., era aquella en la que no se podía determinar una reacción de hipersensibilidad, considerando algunos autores a este último tipo de asma, el asma de causa infecciosa.

En este sentido nosotros venimos trabajando desde hace años. Ya en el congreso de Valencia (1995), presentamos un estudio (5) sobre cultivos de secreción nasal en niños alérgicos y la relación existente con las tasas de IgE y la sensibilización a alergenos. Estudiamos 94 niños con edades comprendidas entre los 12 meses y los 14 años, de los cuales el 53,2 % estaban sensibilizados al ácaro del polvo, el 20,4 % a alergenos alimentarios, el 18,1 % a pólenes y a otros alergenos el 5 %. Existe una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con sensibilización al ácaro *Dermatophagoides*, tasas séricas de IgE elevada, y cultivo positivo frente a *Staphylococcus aureus.* También encontrábamos que el crecimiento del *Staphylococcus aureus* era de forma aislada en el 77 % de los casos, mientras que *Streptococcus pneumonie* y *Haemophilus* lo hacen asociados.

Basados en este estudio y teniendo en cuenta la bibliografía de esos años en la que diferentes autores como Norn, Jensen, etc., se planteaban que las bacterias en sujetos sensibilizados a ellas, tenían la capacidad de liberar histamina, ya sea por mecanismos inmunológicos (6), actuando los componentes de la bacteria como antígenos que inducen la liberación de histamina de los basófilos y mastocitos mediados por IgE (7), o bien por un mecanismo no inmunológico (8), mediante la interacción entre hidratos de carbono y lectinas bacterianas. Siguiendo los estudios de Norn, realizamos un estudio (9) en 40 niños, con edades comprendidas entre los 2-14 años, 22 niños, sensibilizados al ácaro *Dermatophagoides* y con cultivo positivo frente a *Staphylococcus aureus*, 6 niños de las mismas características pero con cultivo negativo, y un grupo de 10 niños no atópicos en los que la prueba cutánea, la IgE específica y el cultivo, eran negativos. Encontramos que los niños con sensibilización al ácaro y cultivo positivo liberaban mayor cantidad de histamina que los niños con cultivo negativo y que los controles, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte encontrábamos, al igual que otros autores como Clementsen (10), que la presencia conjunta de *Staphylococcus aureus* y *Dermatophagoides pteronysinus* potencia la liberación de histamina antígeno-específica.

En los últimos años, cuando se empieza a estudiar el aumento de prevalencia del asma bronquial, es cuando se plantea el papel que, entre otros factores, puede tener la infección en este hecho, dado que no se justifica sólo por los factores genéticos o ambientales. El factor infección en el consenso internacional GINA figura, no sólo como factor desencadenante, sino también como factor contribuyente, que son aquellos que aumentan la probabilidad de desarrollar asma ante la exposición a un factor causal, pudiendo incluso incrementar la susceptibilidad al asma. Diferentes autores plantean no sólo el papel que desempeñan las infecciones víricas, sino también los procesos infecciosos bacterianos.

Dado que nos encontramos en el proyecto ISAAC, aprovechando la metodología del mismo, realizamos un cuestionario paralelo con preguntas relacionadas con los factores desencadenantes, contribuyentes, etc. (11) entre los que se encontraba la infección respiratoria. Hemos encontrado una asociación entre haber tenido más de tres episodios de «bronquitis» en el último año acompañadas de fiebre y con una duración superior a los 7 días, con haber tenido asma alguna vez (OR, 29,09). Esta asociación es todavía superior con haber sufrido sibilancias en los últimos 12 meses (OR, 43,26), encontrando también que se asocia con la necesidad de acudir a urgencias (OR, 30, 65). De estos resultados podemos concluir que la infección respiratoria es un factor agravante del asma, como ya conocemos.

Desde hace unos años, autores como Holt (12) y más recientemente Pershagen (13) o Stacey et al (14), estudian cómo las infecciones respiratorias no nosocomiales, pueden directamente modular la respuesta Th1/Th2, seleccionando paralelamente la respuesta inmunológica a los alergenos inhalantes. Lo que marca la rapidez en la respuesta inmune es la

población de células dendríticas, estas células son presentadoras de antígeno, y las encargadas de migrar desde la pared de la vía aérea al nódulo linfático, procesando el alergeno para su presentación. Los macrófagos se activan y migran, sólo después de que ocurra una respuesta inflamatoria local. En la zona paracortical del nódulo linfático, el macrófago y la célula dendrítica interactúan con las células T, guiándolas para desarrollar una respuesta TCD4+. El impacto para la selección Th1/Th2, dependerá por un lado de la duración del estímulo antigénico durante años y por otra parte la frecuencia con la que las células T son activadas y movilizadas como consecuencia de las infecciones recidivantes. Estas últimas seleccionan una respuesta Th1, con la liberación de citocinas del tipo del interferón gamma inhibiendo la síntesis de IgE, según conocemos *in vitro*, que se ve favorecida cuando la respuesta es del tipo Th2 y la liberación de citocinas son IL-4, IL-5. Recientemente existe la hipótesis de la higiene (15), que apoya que el actual estilo de vida, con una baja tasa de infecciones, favorece la respuesta Th2.

Con el fin de tener nuestra propia experiencia, estudiamos interleucina 4 (IL-4) e interferón gamma (IFN-g) séricas por la técnica de ELISA en una muestra de 41 niños de edades comprendidas entre los 3 y 17 años, 24 varones (58,5 %) y 17 niñas (41,46 %). En cuanto a los diagnósticos, 20 pacientes (48,8 %) tenían asma, 17 (41,5 %) rinitis asociada o no a asma, y 9 (22 %) dermatitis atópica. Realizamos un estudio de inmunoglobulinas, subclases de IgG e IgA secretora que resultó ser normal en todos los pacientes. En cuanto a la IgE, en 23 pacientes (56,1 %) resultó elevada, por encima de dos desviaciones estándar, frente a 18 pacientes (43,9 %) que tenían valores normales para la edad.

En el 70,7 % de los niños las pruebas cutáneas por *prick test* fueron positivas. De éstos, 9 (22 %) lo fueron a ácaros, 3 (7,3 %) a polen de gramíneas, a ácaros y polen el 10 (24,4 %), y el resto (17 %) a alimentos, epitelios y hongos. En el 63,3 % de los casos, se confirmó la positividad de los *prick-tests,* al determinar en suero la IgE antígeno-específica.

A los 30 pacientes que en la consulta presentaban síntomas compatibles con infección respiratoria de vía aérea alta, se les realizó cultivo de secreción nasal. Los gérmenes encontrados fueron, en 14 niños (34,1 %) *Staphylococcus aureus*, en 6 (14,6 %) *Haemophilus influenzae*, 5 (12,2 %) *Branhamella catarrhalis*, 1 (2,4 %) *Streptococcus peumoniae,* y 4 (9,8 %) fueron negativos.

En cuanto a las interleucinas estudiadas y teniendo en cuenta que lo que estudiamos son los valores séricos, cuya expresión es mínima, nos encontramos con que la IL-4 expresada en nanogramos/ml (ng/ml), tiene un valor medio de 0,25 ng/ml, con un valor mínimo de 0,05 y un máximo de 0,40, siendo la desviación típica de 0,8. Los valores más frecuentes están entre 0,25-0,40, 36 pacientes (87,80) %. Encontramos poca dispersión de la muestra, que no nos permite correlacionar con ningún parámetro. Sí hemos visto, al hacer el estudio de IL-4, comparando con los años de inmunoterapia antígeno-específica, que si agrupamos la muestra en niños con más de un año de inmunoterapia, 13 pacientes, y sin inmunoterapia, 28 pacientes, o menos de un año con la misma, no existen diferencias significativas ($p = 0,468$) con unas medias de IL-4 de 0,2246 ng/ml para el grupo con inmunoterapia y 0,2711 para el grupo sin inmunoterapia. Esto mismo nos ocurre al hacer el estudio en los niños con inmunoterapia bacteriana.

Por lo que se refiere al IFN-g, nos encontramos que hay valores muy dispares, valorados en picogramos/ml, entre < 5 pg/ml a 605 pg/ml, con un valor medio de 81,9 y desviación típica de 137,22. Únicamente 9 pacientes (21,9 %) tienen valores superiores a 100 pg/ml.

Cuando estudiamos el IFN-g, nos encontramos que los niños con inmunoterapia antígeno-específica, tienen valores de IFN-g con una media de 115,86 pg/ml, mientras que los que no siguen inmunoterapia, o llevan menos de 1 año con la misma, tienen una media de 66,06 pg/ml, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,035$), y nos pone de manifiesto una respuesta Th1 frente a la inmunoterapia. Esta significación no la encontramos si incluimos los niños que llevan menos de 1 año de inmunoterapia.

Cuando estudiamos los niños con inmunoterapia bacteriana y agrupándolos de la misma manera, nos encontramos que la media de IFN-g de los niños con inmunoterapia de más de un año, es de 56,4 pg/ml frente a 101,75 pg/ml sin inmunoterapia, siendo esta diferencia significativa ($p = 0,034$), pudiendo concluir que la inmunoterapia bacteriana modifica la respuesta Th1, inhibiéndola en aquellos niños con mayor susceptibilidad frente a las infecciones.

A la vista de estos valores de citocinas séricas, estudiamos en un grupo de 8 niños, citocinas intracelulares determinadas mediante activación inespecífica de linfocitos, marcaje de citocinas intracelulares y lectura mediante citometría de flujo, confirmándosenos que existe una menor dispersión en los valores de IFN-g pese a ser expresados en porcentaje, entre 4,7 y 24,2 %, y valores en 0,4 y 1,8 % para la IL-4. De estos 8 pacientes, 5 no seguían inmunoterapia y tenían valores de IL-4 por encima de 1,40 %, mientras que en los 3 que seguían inmunoterapia antígeno-específica, los valores de IL-4 estaban por debajo de 1,30 %.

A la vista de estos resultados preliminares, sería interesante seguir determinando interleucinas con el fin de objetivar la modificación de las mismas con la inmunoterapia en un estudio prospectivo y con una muestra seleccionada en relación a la inmunoterapia y no otros parámetros, ya que los que hemos estudiado no guardan relación.

SUMMARY

Since the first decades of the twentieth century, some authors have believed bacterial respiratory infection to be an important triggering factor in bronchial asthma, drawing attention to an asthmatic response to infection.

In this context, already in 1995, we presented a study on nasal secretion cultures and the relationship between IgE and sensitization to allergens. There was a statistically significant association between patients with sensitization to *Dermatophagoides*, elevated IgE levels and *Staphylococcus Aureus* positive cultures.

Following the studies by Norn, we performed a study in 40 children, aged 2-14 years, and observed that these children with sensitization to mites and positive culture released higher histamine levels than did children with negative cultures and controls. The differences were statistically significant. In agreement with other authors, we also found that the presence of both *S. aureus* and *D. pteronyssinus* favored antigen specific histamine release.

In the last few years, when the increase in the prevalence of bronchial asthma began to be studied, the role of infection, among other factors, in favoring this increase began to be examined.

Using the methodology of the *ISAAC* project, we distributed a parallel questionnaire containing questions on triggering and contributing factors among which was respiratory infection. We found that there was an association between having three of more episodes of bronchitis in the previous year, accompanied by fever and with a duration of more than 7 days and having asthma at some time (OR: 29.09). This association was even higher in patients with wheezing in the previous 12 months (OR: 43.26) and was also associated with the need to present to the emergency department (OR: 30.65). From these results we conclude that respiratory infection is an aggravating factor in asthma, as we already know.

For several years, several authors have studied how non-nosocomial respiratory infections can directly modulate Th1/Th2 response. In order to obtain our own results, we studied serum interleukin 4 (IL4) and interferon-gamma (IFN-g) in 42 children aged 3-17 years. The most frequent IL-4 values expressed in ng/ml were between 0.25-0.40, with little variation in the sample, which did not permit correlation among variables. Concerning IFN-g, we found values between < 5 and 605 pg/ml.

In children undergoing antigen-specific immunotherapy, we observed mean IFN-g values of 115.86 pg/ml, while children not undergoing immunotherapy and those who had been administered this treatment for less than 1 year, had a mean of 66.06 pg/ml. These differences were statistically significant ($p = 0.035$), thus revealing a Th1 response to immunotherapy. These differences were not statistically significant when children who had been administered immunotherapy for less than 1 year were included.

When we studied children with bacterial immunotherapy and grouped them in the same way, we found that the mean IFN-g of the children undergoing immunotherapy for more than 1 year was 56.4 pg/ml compared with 101.75 pg/ml in those without immunotherapy. This difference was statistically significant ($p = 0.034$). We are able to conclude that bacterial immunotherapy modifies Th1 response, inhibiting it in children with higher susceptibility to infection.

In view of these preliminary results, it would be interesting to continue to study interleukins in order to determine the modification of these substances by immunotherapy in a prospective study and with a sample selected in relation to immunotherapy and not other parameters, since those we have studied have shown no relationship.

Key words: Bacterial asthma. Interleukins. Interferon gamma. Immunotherapy.

Correspondencia:

Dra. M. Fernández
Clínica Universitaria de Navarra
Departamento de Alergología e Inmunología Clínica
Av. Pío XII, s/n. 31080 Pamplona
E-mail: mfernandeb@unav.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooke RA. «Infective asthma: indication of its allergic nature». Am J Med Sci 1932; 182: 309-17.
2. Sánchez-Cuenca B. Asma. Editorial Espasa Calpe, Madrid 1994; 216.

3. Jiménez-Díaz C. Tratamiento del asma infeccioso con fracciones puras de bacterias. Rev Clín Esp 1956; LX/4: 228.
4. Oehling A. Bacterial infection as an important triggering factor in bronchial asthma. J Invest Allergol Clín Immunol 1999; Vol. 9/1: 6-13.
5. Pajarón MJ, Fernández-Benítez M, Leiva J, Oehling AG. Estudio del cultivo bacteriológico de secreción nasal en pacientes atópicos con patología rinosinusal. XIX Congreso de la SEICAP, Valencia 27-28-29 de abril 1999.
6. Jensen C, Norn S, Stahl Skor P, Espersen F, Kock C, Permin A. Bacterial histamine release by immunological and no immunological lectin-mediated reactions. Allergy 1984; 39: 371-7.
7. Norn S, Stahl Skor P, Jensen C. Bacterial and viral infections in asthma. Allergy Today 1985; 1: 37-9.
8. Norn S. A médical hypotesis bacteria-induced histamine release: possible relationship to asthma. Rev Fr Allergol 1988; 28,3: 199-203.
9. Fernández-Benítez M, Oehling A. Potentiation of histamine release against inhalant allergens (Dermatophagoides pt.) with bacterial antigens in bronchial asthma. International Journal of Immunorehabilitation 1997; 7: 17-21.
10. Clementsen P, Norn S, Kristessen KS, Bash N, Kentersen Koch C, Resmin H. Bacteria endotoxin enhance basophil histamine release and potentation is abolished by carbohydrates. Allergy 1990; 45: 402-8.
11. Esteve Cornejo C. Factores asociados a la prevalencia del asma en la infancia y adolescencia en Pamplona y su comarca. [Tesis]. Octubre 2000. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
12. Holt PG. Environmental factors and primary T-cell sensitisation to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollution. Pediatric Allergy and Immunol 1995; 6: 1-10.
13. Pershagen G. Can immunization affect the development of allergy? Pediatric Allergy and Immunol 2000; (Suppl 13): 26-8.
14. Ritz SA, Gajewska BU, Stämphli MR, Jordana M. Determinants of the immune-inflammatory response in allergic airway inflamation: Overview of antigen presentation and cellular activation. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 206-12.
15. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impingind on the Hygiene hypothesis? Clínical and Experimental Allergy 2000; 30: 1506-10.