

Relación entre asma e infecciones virales

J.A. Castro-Rodríguez

Neumólogo Pediatra. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica. Chile.

A pesar de que las infecciones respiratorias virales son el factor asociado con más frecuencia con la expresión del asma (independientemente del fenotipo, edad y fase de la historia natural asmática en la cual la infección ocurre) y de la fuerte asociación temporal existente entre las infecciones y las crisis obstructivas/asmáticas, el rol de los virus en la patogénesis del asma no está aún bien dilucidado. Los factores que explicarían esta conexión son heterogéneos y, a veces, contradictorios. Probablemente las alteraciones en la función y tamaño de la vía aérea, la desregulación (congénita y adquirida) del tono de la vía aérea, las alteraciones en la respuesta inmunitaria a las infecciones y las variantes genéticas en dicha respuesta sean los cuatro mecanismos principales implicados en la asociación entre las infecciones respiratorias virales y el posterior desarrollo del asma o sibilancias en los niños. Futuras estrategias terapéuticas y de prevención deberían considerar estos mecanismos.

Palabras claves:

Infecciones respiratorias virales. Asma. Sibilancias. Función pulmonar. Niños.

ASSOCIATION BETWEEN ASTHMA AND VIRAL INFECTIONS

Viral respiratory infections are the factor most frequently associated with asthma (independently of phenotype, age, and phase of the natural history of asthma during which the infection occurs) and there is a strong temporal association between viral respiratory infections and acute obstructive/asthmatic episodes. Nevertheless, the role of viral infections in the pathogenesis of asthma remains poorly characterized.

The factors that could explain this association are heterogeneous and sometimes contradictory. The four main causative mechanisms implicated in the association between viral respiratory infections and the subsequent development of asthma or wheezing in children are alterations in airway function and size, dysregulation (congenital and acquired) of airway tone, alterations in the immune response to infections, and the genetic variants

involved in immune response. These mechanisms should be taken into account in future preventive and therapeutic strategies.

Key words:

Viral respiratory infections. Asthma. Wheezing. Lung function. Children.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio son las infecciones que más comúnmente afectan a los individuos y son responsables de un enorme gasto económico, éstas van desde triviales resfriados comunes hasta severas neumonías¹.

Hace mucho tiempo se ha reconocido que, si bien todos los virus respiratorios conocidos pueden causar cuadros clínicos semejantes, algunos virus se asocian más frecuentemente con ciertos cuadros específicos, por ejemplo: el adenovirus clásicamente es responsable de neumonías severas, el virus influenza de bronquitis aguda y neumonías, el virus parainfluenza de laringotraqueobronquitis, el virus respiratorio sincitial (VRS) de bronquiolitis aguda y en las últimas décadas se ha identificado al rinovirus como el principal causante de los resfriados comunes¹. Uno de los primeros estudios realizados usando técnicas moleculares sofisticadas (como la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa) para investigar la etiología de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad en lactantes, demostró que los picornavirus (rinovirus y enterovirus) fueron los más frecuentes con un 46%, seguido del VRS con 27%, parainfluenza 13% y coronavirus con 9%².

La inmensa mayoría de las exacerbaciones o crisis asmáticas en niños y entre la mitad a tres cuartos en adultos se asocian a infecciones virales, siendo el rinovirus el patógeno más frecuentemente comunicado en estas crisis³⁻⁵. Recientemente, se ha descrito que el metaneumovirus es el causante del 12% del total de las infecciones respiratorias bajas en niños⁶ y también se ha comunicado la aso-

Correspondencia: Dr. J.A. Castro-Rodríguez.

Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Lira 44, 1er. Piso, casilla 114-D. Santiago. Chile.
Correo electrónico: jacastro17@hotmail.com

Recibido en diciembre de 2006.

Aceptado para su publicación en junio de 2007.

ciación de este virus con las crisis obstructivas en los niños menores de 3 años⁷ y menores de 5 años de edad⁸. Así mismo, se han aislado virus respiratorios en los cuadros obstructivos severos tanto en niños como en adultos. Por ejemplo, en pacientes hospitalizados por crisis obstructivas se comunicó al menos un agente viral en el 89, 76, 50 y 23 % de los pacientes menores de 3, 3-9, 10-18 y 18-50 años, respectivamente; y se identificó la presencia de 2 virus o más en el 32 % de los niños menores de 3 años⁹. También, se ha detectado la presencia de virus en casi el 60 % de los pacientes con crisis asmáticas muy graves que requirieron soporte de cuidados intensivos¹⁰.

A pesar de estas evidencias que demuestran una asociación temporal entre las infecciones virales y las crisis obstructivas o asmáticas, el rol de los virus en la patogénesis del asma no está aún bien dilucidado. Martínez¹¹ ha propuesto tres posibles escenarios: *a*) que las infecciones virales alteren el desarrollo de la respuesta inmunitaria o interfieran con el patrón normal de desarrollo pulmonar y/o la regulación del tono de la vía aérea. En este escenario los virus pueden ser los responsables de la inyección del asma y por lo tanto el hecho de poder controlar la exposición a ellos o la inmunización (activa o pasiva) podría disminuir la incidencia del asma; *b*) la segunda posibilidad es que los virus sean simples desencadenantes de las obstrucciones bronquiales en sujetos que tienen una alteración funcional o estructural de la vía aérea o en los que son susceptibles a desarrollar respuestas inmunitarias que predispongan a la obstrucción de la vía aérea. En este contexto, el controlar las infecciones virales puede disminuir la morbilidad asociada al asma pero no la incidencia del asma; *c*) el tercer escenario, propone que la respuesta a diferentes virus asociados con asma dependen del antecedente genético del sujeto, de la exposición medioambiental concomitante y del momento en que ocurren las infecciones virales, en relación con el grado de maduración del sistema inmunitario y de las vías aéreas de los individuos.

Cualquiera que sea el mecanismo patogénico entre los virus y el asma, hoy en día está claro que las infecciones virales son el factor asociado más frecuentemente con la expresión del asma, independientemente del fenotipo, la edad y la fase de la historia natural del asma en la cual la infección viral ocurra¹¹. Y es así, por ejemplo, que en casi todos los cuadros de obstrucción bronquial aguda de los primeros años de vida, las infecciones virales están presentes, y si bien es difícil el diferenciar qué cuadros obstructivos desencadenados por infecciones virales corresponderán a los "sibilantes transitorios" y cuáles pertenecen a los niños futuros asmáticos, el uso de herramientas simples como el algoritmo API (Asthma Predictive Index) descrito por Castro-Rodríguez et al¹² que permite identificar que lactantes con sibilancias recurrentes tendrán un mayor riesgo de desarrollar asma, cobra

real importancia; más aún cuando sabemos que los episodios de sibilancias en los lactantes y preescolares son predominantemente causados por infecciones virales y que justamente es éste el período donde se localiza la mayor incidencia del asma. El API tiene un valor predictivo positivo de 77 %, valor predictivo negativo de 68 %, sensibilidad de 16 % y especificidad de 97 %.

Por todo esto, hoy en día existe un enorme interés de investigar el rol de las infecciones virales en la patogénesis del asma. Y aunque prácticamente todos los lactantes padecen de infecciones virales, la mayoría no desarrolla cuadros de sibilancias. Tanto los estudios prospectivos y retrospectivos han establecido que los niños que desarrollan bronquiolitis o sibilancias con cuadros de infecciones respiratorias virales durante los primeros 2 o 3 años de vida, tienen mayor riesgo de continuar sibilando después^{13,14}. Como es conocido, el virus que más comúnmente causa episodios de bronquiolitis en niños es el VRS^{13,14}. Sin embargo, si consideramos que casi la totalidad de niños experimenta al menos un episodio de infección por VRS durante los primeros 2 años de vida¹⁵, es muy probable que la ocurrencia de ciertos factores de riesgo como una función pulmonar disminuida¹⁶, exposición al humo de tabaco¹⁷, prematuridad y otras comorbilidades¹⁸, polimorfismos genéticos¹⁹⁻²³ o simplemente variaciones en la respuesta inmunológica del huésped, determinen el mayor riesgo de sibilancias. Los cuatro grandes mecanismos etiopatogénicos que potencialmente expliquen la asociación entre infecciones respiratorias virales y las sibilancias/asma infantil son los siguientes:

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN Y TAMAÑO DE LAS VÍAS AÉREAS

Varios estudios demostraron que el tamaño de la vía aérea (medida por curvas parciales máxima de flujo-volumen u otras técnicas) está inversamente relacionado con un mayor riesgo de sibilancias durante las infecciones respiratorias agudas bajas de los primeros años de vida²⁴⁻²⁸. La exposición a tabaquismo materno durante la gestación es también una causa de disminución en el calibre de la vía aérea, lo que explicaría la mayor prevalencia de sibilancias en los niños expuestos al humo de tabaco²⁹. Si consideramos que la resistencia de la vía aérea es función del radio del bronquio elevado a la cuarta potencia, entonces cualquier mecanismo que cause disminución del calibre de la vía aérea, provocará una importante obstrucción bronquial. Sin embargo, sabemos que los flujos máximos van incrementándose con la edad debido al mayor tamaño pulmonar, por lo que es de esperar que este factor causal del menor calibre de la vía aérea sea sólo temporal y se vaya resolviendo con el transcurrir de los años. Los estudios longitudinales de Tucson en Estados Unidos³⁰ y de Perth en Australia³¹ comunicaron que el menor calibre de la vía aérea al nacer estaba asociada principalmente con el fenotipo de "sibilantes tran-

sitorios" y que el mayor efecto del humo de tabaco sobre la prevalencia del asma infantil ocurría con el tabaquismo prenatal³². Lo que confirma que la alteración en el calibre de la vía aérea (sean de causa congénita o adquirida) puede ser causa de sibilancias en los primeros años de vida. Los datos de la cohorte de Perth demostraron que aquellos niños que tuvieron al nacer una menor función pulmonar presentaron una mayor prevalencia de sibilancias hasta los 11 años de vida³³. Y recientemente Morgan et al³⁴ comunicaron que aquellos niños de la cohorte de Tucson que nacieron con una vía aérea pequeña ("sibilantes transitorios") van mejorando su función pulmonar con el transcurrir de los años y aunque ésta permanece significativamente más baja a los 16 años de vida que los controles, sólo un proporción muy pequeña de ellos presentó cuadros de sibilancias. Sin embargo es muy probable que la disminución precoz de la función pulmonar no sea por sí sola suficiente para aumentar el riesgo de sibilancias a edades mayores.

ALTERACIONES EN LA REGULACIÓN DEL TONO DE LAS VÍAS AÉREAS

Palmer et al³⁵ en la cohorte de Perth, demostraron que la hiperrespuesta bronquial (HRB) a histamina no se correlacionaba con la función pulmonar al nacer, lo que sugiere que la HRB y la función pulmonar miden aspectos diferentes en la fisiología de la vía aérea. Además, en este estudio aquellos sujetos con HRB al nacer no se correlacionaban con la HRB medida a los 6 años de vida. Sin embargo, la HRB al nacer sí se asociaba con sibilancias y alteración de la función pulmonar a los 6 años; y que la HRB a los 6 años era factor de riesgo de sibilancias a esa edad, independiente de la HRB al nacer. En la cohorte de Tucson, se midió la HRB al aire frío a los 6 años de vida, la HRB a la metacolina a los 11 años y la respuesta posbroncodilatadora a los 11 años^{13,36}; y se encontró que la HRB a los 6 años se asociaba con sibilancias a los 6 años pero no con las infecciones respiratorias en los primeros años de vida; y que la HRB a metacolina y la respuesta posbroncodilatadora estaba relacionada con sibilancias a los 11 años, pero solamente la respuesta postbroncodilatadora se asoció con la infección por VRS en los primeros 3 años de vida. Lo anteriormente expuesto significaría que, tanto las pruebas de provocación bronquial medidos muy cercanos al nacimiento como la respuesta broncodilatadora medida a edad escolar, detectarían características intrínsecas de la vía aérea no relacionadas con la inflamación de la vía aérea. Este hallazgo va en concordancia con la asociación comunicada de estas dos medidas de respuesta bronquial con los dos polimorfismos para el gen de los receptores β -adrenérgicos y por otra parte la falta de asociación entre estos polimorfismos con marcadores de alergia^{37,38}.

Por lo tanto, es posible que un componente congénito (o intrínseco) de la regulación del tono de la vía aérea

pueda predisponer a los niños a sibilancias durante las infecciones virales en los primeros años de vida y a continuar sibilando hasta los 11 años en forma independiente de la atopia¹³; sin que todavía hayan sido claramente dilucidados qué factores determinan la tendencia a la disminución de la asociación entre la infección en la infancia por VRS y el riesgo de sibilancias después de los 11 años de edad. En relación a esto último, el estudio longitudinal de Dunedin (Nueva Zelanda) demostró también que la HRB a metacolina tiende a disminuir con la edad (entre 9-15 años) pero únicamente entre los niños no atópicos³⁹. Por lo tanto una explicación potencial de la disminución de la asociación entre las infecciones respiratorias por VRS y el subsecuente desarrollo de sibilancias/asma podría deberse a una disminución de la HRB intrínseca que ocurre durante la edad escolar.

ALTERACIONES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA DEL HUÉSPED A LA INFECCIÓN

Recientes estudios señalan que los asmáticos son más susceptibles que los sujetos sanos a desarrollar síntomas con las infecciones por rinovirus cuando son infectados; y además los síntomas de infección del tracto inferior y los cambios en el pico espiratorio máximo (PEF) son más severos y se prolongan por más tiempo que en los sanos⁴⁰.

El epitelio de la vía aérea se caracteriza por presentar una respuesta antiviral y antiinflamatoria a través de la producción de un amplio set de citocinas, chemocinas y otros mediadores de la inflamación. Los interferones tipo 1 (IFN): IFN- α (principalmente el 13) y el IFN- β son inducidos por la infección viral. Primero se produce el IFN- β , que induce de una manera autocrina y paracrina a más producción de IFN- β e IFN- α y se establece de este modo el estado antiviral, que se caracteriza por la expresión y actividad antiviral de los genes IFN estimulados. Además de la actividad antiviral de los IFN tipo 1, se produce una rápida apoptosis de la célula infectada, lo que limita en forma importante la replicación viral. Estudios recientes, demostraron una asociación entre la señal del IFN- α/β , la transcripción del p53 y la inducción de genes proapoptosis en las células infectadas⁴¹. Esta inducción luego desencadena en una apoptosis que conduce a una muerte celular programada. Ahora bien, si la programación ocurre dentro de pocas horas después de la infección viral, la célula no estará disponible para la replicación viral, y la replicación fracasará. Además, como resultado de la apoptosis, la célula infectada será fagocitada en lugar que morir por necrosis como en el caso de la replicación viral. La fagocitosis podrá remover las células infectadas sin estimular vías inflamatorias; en cambio en la muerte por necrosis, además de liberar nuevos virus que infectan células vecinas, se producirá la liberación de muchos mediadores que aumentarán la respuesta inflamatoria.

Wark et al⁴² en un reciente estudio *in vitro* en células epiteliales bronquiales de sujetos asmáticos atópicos y sanos no atópicos demostraron que existe una deficiencia marcada de inducción de IFN- β , una falla de la apoptosis y un aumento en la replicación viral en los tejidos de los asmáticos atópicos. Este nuevo mecanismo comunicado nos explicaría, en parte, por que los sujetos asmáticos serían más susceptibles a las infecciones y sugeriría que aquellos factores que aumenten la respuesta inmunitaria innata podrían servir para prevenir las exacerbaciones asmáticas desencadenadas por infecciones virales. Recientemente, Contoli et al⁴³ publicaron que los asmáticos presentan una deficiente inducción de IFN- λ por el rinovirus (en células del epitelio bronquial y macrófagos alveolares) comparada con controles sanos y además esta deficiencia se correlaciona con una mayor severidad de la exacerbación asmática inducida por el rinovirus y una mayor carga viral.

Por otra parte, es conocido que los lactantes debido a su respuesta inmunitaria inmadura son más susceptibles de involucrar a las vías respiratorias bajas durante una infección viral. Brandenburg et al⁴⁴ publicaron que los lactantes producen bajos niveles de anticuerpos protectores contra el VRS y que la respuesta de citocinas de tipo T-helper 1 (Th1) y Th2 a estímulos inespecíficos son más pobres en los lactantes que en los adultos, siendo este déficit más marcado en las respuestas de tipo Th1^{45,46}. Recientemente, un estudio epidemiológico presentó que aquellos lactantes con niveles bajos de IFN- γ (incubado en células mononucleares y medidos en los primeros 3 meses de vida) tuvieron 4,5 veces más riesgo de tener cuadros de sibilancias, generalmente inducidas por infecciones virales, durante el primer año de vida⁴⁷. Este hallazgo, concuerda con estudios anteriores realizados en niños hospitalizados por cuadros severos de VRS, donde aquellos niños que requirieron ventilación mecánica tuvieron también significativamente menores niveles de IFN- γ en muestras secreciones nasofaríngeas que aquellos que no fueron sometidos a ventilación mecánica⁴⁸. Sin embargo, otro estudio comunicó, que más bien los niños con VRS que tenían niveles altos de IFN- γ en muestras de secreción nasofaríngea tuvieron mayor riesgo posterior de desarrollar cuadros obstructivos⁴⁹.

Estos resultados contradictorios pueden explicarse porque las poblaciones de sujetos fueron diferentes o simplemente porque existen mecanismos diferentes para desarrollar sibilancias. Por ejemplo, los niveles bajos de IFN- γ pueden ser un factor de riesgo para sibilancias en aquellos pacientes en quienes la susceptibilidad a las infecciones virales se debe a una demora en el desarrollo de la respuesta del IFN- γ , como ocurre en los pacientes alérgicos⁵⁰. Y esto concuerda con lo descrito recientemente por Gern et al⁵¹, en el que investigando prospectivamente a hijos de padres alérgicos encontraron que aquellos niños que presentaron cuadros de sibilancias

recurrentes durante el primer año de vida tuvieron significativamente menores niveles de IFN- γ en el cordón umbilical. Sin embargo, en el otro lado se encuentran los sujetos con niveles elevados de IFN- γ en quienes la patogénesis de la infección por VRS puede ser debido al exceso de respuesta de IFN- γ , que causa un mecanismo inmunológico distinto; paradójicamente, estos niños tienden a ser menos alérgicos. Por otra parte, Juntti et al⁵² publicaron que los niños que fueron hospitalizados por VRS durante su primer año de vida tuvieron mayor riesgo de asma a edad escolar pero fueron menos atópicos que los controles. Y esto podría explicar, en parte, por qué hay menos sensibilización a alérgenos en lugares donde hay mayor probabilidad de adquirir precozmente infecciones virales, como sucede en países en vías de desarrollo, donde la presencia de hermanos o aglomeración de personas en casas con precarias condiciones socioeconómicas facilita el contagio de las infecciones⁵³.

Recientemente, se ha comunicado la persistencia de hasta 8 años de niveles séricos más elevados de citocinas tipo Th1 (IFN- γ , ICAM-1) en niños que tuvieron una infección precoz por VRS comparada con controles⁵⁴. Lo que puede interpretarse que la infección moderada por VRS puede ser capaz de identificar a los niños que están genéticamente predeterminados a producir grandes cantidades de IFN- γ , ICAM-1 y a tener una mayor tendencia a sibilancias durante los cuadros de infección viral. Sin embargo, no se puede descartar que la infección precoz por VRS pueda inducir cambios inmunológicos a largo plazo. Otro hecho curioso en ese estudio, fue el que ninguno de los niños con antecedente de VRS y asma a edad escolar que tuvieron niveles elevados de IFN- γ presentaron sensibilización alérgica, lo que refuerza la hipótesis de la existencia de otro mecanismo en la patogenia del asma no atópico. Sin embargo, lamentablemente no existen estudios donde se hayan medido al mismo sujeto citocinas antes y después de la infección por VRS, lo cual sugiere que los hallazgos anteriormente descritos no serían totalmente concluyentes. Aberle et al⁵⁵ demostraron que la respuesta del IFN- γ varía según la naturaleza del virus que causa la infección; así en el caso de infección por VRS y los casos severos por rinovirus hubo una inapropiada pobre respuesta del IFN- γ ; en contraste en los casos con infección por adenovirus, parainfluenza y en la mayoría de infecciones por rinovirus la respuesta del IFN- γ fue mayor. Además los casos de respuestas bajas de IFN- γ se asociaron a cuadros clínicos más severos.

Otro antecedente interesante que hay que considerar en la interpretación de los estudios inmunológicos en las infecciones respiratorias virales, es que se ha comunicado que existirían discrepancias en la forma de medición de citocinas, sea ésta mediante la incubación de células mononucleares en sangre periférica o directamente en las secreciones nasales⁵⁶. Un reciente reporte del Childhood Origins of Asthma Project⁵¹, demostró que los episodios

de sibilancias en una población de 285 niños de alto riesgo para desarrollar asma (algún padre asmático y/o alérgico) estaban asociados a un curioso patrón de desarrollo de interleucina 13 (IL-13) e IFN- γ . Donde los valores de IL-13 medidos en dos momentos (al nacer y al año de vida) se mantenían igual en los niños con sibilancias y disminuían casi en 25% en los niños sin sibilancias; en cambio los sibilantes recurrentes tuvieron niveles más bajos de IFN- γ bajos al nacer pero que al año de vida se elevaban comparados con los niveles de los niños sin sibilancias o con un único cuadro de sibilancias; por lo que los autores postulan la existencia de una bidireccionalidad en la interacción entre la respuesta inmunitaria a edad temprana y el desarrollo posterior de sibilancias.

Además del IFN- γ e IL-13, se ha investigado la presencia de otras citocinas en las infecciones virales. Por ejemplo, Bont et al⁵⁷ publicaron que durante la infección por VRS existe un aumento significativo de IL-10 en aquellos sujetos que van a desarrollar sibilancias persistentes y que es independiente de la concentración de IFN- γ . También se ha demostrado que la IL-11 puede ser detectada *in vitro* durante la infección viral respiratoria y que su presencia guarda estrecha relación con la intensidad de la obstrucción bronquial, actuando como un potente inductor del HRB⁵⁸.

El rinovirus es otro virus que ha demostrado estar relacionado con cambios en el estado inmunitaria del huésped. Un estudio finlandés comunicó diferencias importantes entre aquellos niños que tuvieron una infección respiratoria baja por rinovirus asociada a sibilancias frente a aquellos que tuvieron una infección por VRS. La infección ocurrió a edades más tardías (13 meses frente a 5 meses de vida), con más eosinofilia y más dermatitis atópica en los casos de infección por rinovirus frente a aquellos casos de infección por VRS⁵⁹. Otro estudio finlandés demostró que aquellos niños que tuvieron en la infancia infección por rinovirus asociada a sibilancias tuvieron una mayor prevalencia de asma a edad escolar que aquellos que tuvieron la infección por el VRS⁶⁰. Estos autores concluyen que la infección por rinovirus, pero no la infección por VRS, está ligada al desarrollo posterior de asma debido a la mayor susceptibilidad de los sujetos atópicos a la infección por rinovirus, y en quienes la primera infección por rinovirus asociada a sibilancias sería la primera manifestación del asma atópico. Estos resultados concuerdan con el estudio de Copenhaver et al, que comunicaron que la infección por rinovirus es causa frecuente de infección respiratoria en lactantes con historia familiar de alergia/asma⁵⁹. Stein et al¹³, en un estudio longitudinal en Tucson, demostraron que aquellos niños que tuvieron infección por VRS en los primeros 3 años de vida tuvieron mayor riesgo de sibilancias sólo hasta la edad de 11 años, y que esta asociación era independiente de la atopía. Previamente, Halonen et al⁶¹ en la cohorte de Tucson publicaron que las infecciones respiratorias

bajas asociadas a sibilancias que ocurren durante el segundo y tercer año de vida, estuvieron más relacionadas con el desarrollo del asma atópico y estas infecciones respiratorias "tardías" generalmente no fueron asociadas al VRS y más bien fueron asociadas a cultivos "negativos" (es importante recordar que durante la realización de ese estudio no habían disponibles estudios virológicos para el rinovirus).

Otro marcador inmunológico involucrado en la relación infección viral y el asma es la inmunoglobulina E (IgE). Datos de un estudio longitudinal en población general demostraron que aquellos niños que en los primeros años de vida tuvieron infecciones respiratorias asociadas a sibilancias y desarrollaron asma a edad escolar, tuvieron una mayor concentración sérica de IgE y eosinofilia periférica durante la fase aguda de la infección viral que durante la convalecencia, a diferencia de los sujetos que no desarrollaron asma en quienes no hubo esa diferencia en esos marcadores entre la etapa aguda y la convalecencia⁶². Pero un estudio realizado con otro tipo de pacientes, lactantes hospitalizados por VRS, demostró que estos lactantes tenían una mayor prevalencia de asma a los 13 años de vida y una mayor sensibilización alérgica que los controles, por lo que los autores planteaban que el mayor riesgo de desarrollar atopía se puede explicar, en parte, por la asociación entre la infección por VRS y asma¹⁴. Sin embargo, Juntti et al⁵², en un diseño de estudio semejante al anterior, publicaron que 6 a 10 años después de la hospitalización por una infección del VRS en la infancia, dichos niños tenían una mayor prevalencia de asma pero no de sensibilización alérgica. Lo que sugiere, que probablemente varios mecanismos inmunitarios están involucrados en la relación de infección por VRS y el desarrollo posterior de sibilancias/asma.

Recientemente se comunicó que existe una reacción sinérgica entre virus y atopía. Murray et al⁶³ estudiaron 84 niños (3-17 años) hospitalizados por una crisis asmática y los compararon con niños con asma estable y con controles sanos, y demostraron que ni la infección viral ni la sensibilización alérgica por sí solos fueron factores de riesgo para la exacerbación asmática, sin embargo la combinación de infección viral y sensibilización alérgica incrementó enormemente ese riesgo (OR: 18,6; IC: 4,3-81,0; $p < 0,001$). Es muy probable, que el resultado final de la interacción entre la infección viral precoz y el desarrollo de sibilancias/asma varíe, entre otros factores, según la naturaleza de la respuesta inmunitaria al virus y el fenotipo atópico o no del sujeto.

DETERMINANTES GENÉTICOS EN LA RESPUESTA A LAS INFECCIONES VIRALES

Lamentablemente, hay pocos estudios realizados para determinar si ciertas características genéticas están asociadas a desarrollar asma posterior en sujetos con infecciones virales en la infancia. Hull et al²² publicaron que

el alelo A del polimorfismo del nucleótido único en la posición-251 del inicio de la región promotor del IL-8 estaba asociado a infección severa por VRS²². Y este mismo alelo se asoció con un mayor riesgo de desarrollar asma a edad escolar en aquellos sujetos con infección severa por VRS⁶⁴. Se sabe que este alelo está asociado a un aumento en la transcripción de IL-8. Pero, contradictoriamente otros investigadores comunicaron que aquellos niños con mayor riesgo de asma estaban asociados al alelo T del mismo nucleótido⁶⁵. Estos datos aparentemente contradictorios sugieren que IL-8 puede tener efectos opuestos en la susceptibilidad a desarrollar asma dependiendo del sujeto en el que se expresen.

Muchos factores ambientales (dentro de ellos las infecciones virales) y un vasto número de polimorfismo genético (a veces con efectos opuestos) se han comunicado asociados al asma; lo que induce a pensar que el asma es una condición heterogénea que resulta de una desregulación del desarrollo de diversas respuestas inmunitarias y de la vía aérea a una variedad de exposiciones específicas y no específicas que ocurrían en un período ventana clave (primeros años de la vida) y mediado genéticamente. Por lo que se puede postular que la respuesta genética para el asma sea a través del medio ambiente y la respuesta del medio ambiente en el asma sea determinada genéticamente.

En conclusión, si bien, la inmensa mayoría (alrededor de 80%) de las exacerbaciones o crisis asmáticas en niños se asocian a infecciones virales (siendo el rinovirus el patógeno más frecuente), el rol de los virus en la patogénesis del asma no está aún bien dilucidado. Probablemente el menor calibre de la vía aérea, la desregulación (congénita y adquirida) del tono de la vía aérea y las alteraciones en la respuesta inmunitaria a las infecciones virales sean los principales responsables implicados en la asociación entre las infecciones virales a edades tempranas y el posterior desarrollo de asma/sibilancias persistentes en los niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnston SL. Impact of viruses on airway diseases. *Eur Respir Rev.* 2005;14:57-61.
2. Legg JP, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Frequency of detection of picornaviruses and seven other respiratory pathogens in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:611-6.
3. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ.* 1995; 310:1225-9.
4. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993;307:982-6.
5. Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J.* 2002;19:68-75.
6. Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7:719-24.
7. Williams JV, Wang CK, Yang CF, Tollefson SJ, House FS, Heck JM, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: A 20-year experience. *J Infect Dis.* 2006;193:387-95.
8. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pings-terhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350:443-50.
9. Heymann PW, Platts-Mills TA, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24 Suppl 11:217-22.
10. Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RG. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2003;115:272-7.
11. Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:157-61.
12. Castro-Rodríguez JA, Wright AL, Taussig LM, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000;162: 1403-6.
13. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;353:541-5.
14. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:137-41.
15. Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:179-84.
16. 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.
17. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:227-36.
18. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson IJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis.* 2001;183:16-22.
19. Hoffjan S, Ostrovnaia I, Nicolae D, Newman DL, Nicolae R, Gangnon R, et al. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;113:511-8.
20. Choi EH, Lee HJ, Yoo T, Chanock SJ. A common haplotype of interleukin-4 gene IL4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children. *J Infect Dis.* 2002; 186:1207-11.
21. Hull J, Rowlands K, Lockhart E, Moore C, Sharland M, Kwiatkowski D. Variants of the chemokine receptor CCR5 are associated with severe bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 2004;188:904-7.

22. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax*. 2000;55:1023-7.
23. Lahti M, Lofgren J, Marttila R, Renko M, Klaavuniemi T, Haataja R, et al. Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res*. 2002;51:696-9.
24. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:312-6.
25. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, et al. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:811-7.
26. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:403-10.
27. Young S, Arnott J, O'Keefe PT, Le Souef PN, Landau LI. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 years of life. *Eur Respir J*. 2000;15:151-7.
28. Murray CS, Pipis SD, McArdle EC, Lowe LA, Custovic A, Woodcock A. Lung function at one month of age as a risk factor for infant respiratory symptoms in a high risk population. *Thorax*. 2002;57:388-92.
29. Stocks J, Dezateux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology*. 2003;8:266-85.
30. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, and The Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
31. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Young S, et al. Infants with flow limitation at 4 weeks: Outcome at 6 and 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1294-8.
32. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill DL, Wright AL, Morgan WJ, Taussig LM, et al. The influence of parental smoking on respiratory symptoms in the first decade of life: The Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol*. 1999;149:1030-7.
33. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:921-7.
34. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-8.
35. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:37-42.
36. Lombardi E, Morgan WJ, Wright AL, Stein RT, Holberg CJ, Martinez FD. Cold air challenge at age 6 and subsequent incidence of asthma: a longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1863-9.
37. Martínez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta 2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest*. 1997;100:3184-8.
38. Turner SW, Khoo SK, Laing IA, Palmer LJ, Gibson NA, Rye P, et al. Beta-2 adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1043-8.
39. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD, Silva PA. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1302-8.
40. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: A longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002;359:831-4.
41. Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, Stoiber D, Negishi H, Kikuchi H, et al. Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature*. 2003;424:516-23.
42. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005;201:937-47.
43. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med*. 2006;12:1023-6.
44. Brandenburg AH, Groen J, Van Steensel-Moll HA, Claas EC, Rothbarth PH, Neijens HJ, et al. Respiratory syncytial virus specific serum antibodies in infants under six months of age: limited serological response upon infection. *J Med Virol*. 1997;52:97-104.
45. Chalmers IM, Janossy G, Contreras M, Navarrete C. Intracellular cytokine profile of cord and adult blood lymphocytes. *Blood*. 1998;92:11-8.
46. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: Universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile. *J Immunol*. 1998;160:4730-7.
47. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martínez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:70-6.
48. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, Van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JM, et al. Local interferon-gamma levels during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection are associated with disease severity. *J Infect Dis*. 2001;184:355-8.
49. Van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC II, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:630-6.
50. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:652-60.
51. Gern JE, Brooks D, Meyer P, Chang A, Shen K, Evans MD, et al. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:72-8.
52. Juntti H, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Niinimäki A, Uhari M. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy*. 2003;58:878-84.
53. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Piñeiro A, Cáceres DE, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test, spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax*. 2001;56:607-12.
54. Juntti H, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Karttunen R, Uhari M. Serum concentration of interferon- γ and intercellular adhesion molecule-1 eight years after an early respiratory syncytial virus infection. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:59-63.

55. Aberle JH, Aberle SW, Rebhandl W, Pracher E, Kundi M, Popow-Kraupp T. Decreased interferon-gamma response in respiratory syncytial virus compared to other respiratory viral infections in infants. *Clin Exp Immunol.* 2004;137:146-50.
56. Pitrez PM, Ponzi D, Machado DC, Bauer ME, Jones MH, Stein RT. Discrepancy between cytokine production from peripheral blood mononuclear cells and nasal secretions among infants with acute bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:659-62.
57. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, Van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1518-23.
58. Einarsson O, Geba GP, Zhu Z, Landry M, Elias JA. Interleukin-11: Stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airway hyperresponsiveness. *J Clin Invest.* 1996;97:915-24.
59. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:175-80.
60. Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, Vainionpää R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: Comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:995-9.
61. Halonen M, Stern DA, Lohman IC, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:564-70.
62. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life by subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:915-20.
63. Murray CS, Poletti G, Kebabdzé T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. A study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospitalization in children. *Thorax.* 2006;61:376-82.
64. Goetghebuer T, Isles K, Moore C, Thomson A, Kwiatkowski D, Hull J. Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:801-3.
65. Heinzmann A, Ahlert I, Kurz T, Berner R, Deichmann KA. Association study suggests opposite effects of polymorphisms within IL-8 on bronchial asthma and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:671-6.