

Asma y virus respiratorio sincitial: ¿mito o realidad?

A. Mejías y O. Ramilo

Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas. Children's Medical Center, Dallas, Texas.

INTRODUCCIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un virus ARN de la familia *Paramixoviridae*. Está constituido por 10 proteínas fundamentales, de las cuales dos, asociadas a la envoltura, son las más importantes en el desarrollo de inmunidad protectora frente al VRS. La proteína G responsable de la adhesión del virus a las células del epitelio respiratorio y la proteína F de fusión.

El VRS es uno de los principales patógenos respiratorios en lactantes y niños pequeños en todo el mundo. Afecta al 50-65% de los niños durante el primer año de vida y a los 3 años de edad se estima que el 100% ha tenido contacto con el VRS en algún momento. Entre el 25-40% de niños infectados por VRS desarrolla infección del tracto respiratorio inferior¹. Aunque las tasas de mortalidad son bajas (<1%) en ciertas poblaciones de riesgo alcanzan hasta el 3%².

A pesar de más de 40 años de investigación en humanos, modelos animales y modelos *in vitro*, para aclarar la patogénesis de esta enfermedad, e intentar esclarecer la relación entre el VRS y el posterior desarrollo de hiperreactividad bronquial y sibilancias recurrentes, aún no se dispone de una vacuna eficaz. Se estima que en Estados Unidos unos 120.000 lactantes requieren hospitalización anualmente por bronquiolitis secundaria a VRS, con un coste estimado de unos 300 millones de dólares³. Pero la importancia de la infección por VRS no es sólo la morbilidad y el coste derivados de la enfermedad en la fase aguda, sino las secuelas que ocasiona a largo plazo.

RELACIÓN VRS/ASMA

El asma es una enfermedad multifactorial en la que intervienen distintos factores. Algunos de estos factores son dependientes del huésped, pero se piensa que los factores ambientales son los que tienen una función predomi-

nante tanto en la génesis como en las exacerbaciones de la enfermedad.

Numerosos estudios han descrito una asociación entre la infección por VRS en edades tempranas de la vida y el desarrollo posterior de hiperreactividad bronquial. Las evidencias demuestran que esta asociación es cada vez más clara y que el VRS parece ser uno de los factores ambientales que de forma aislada predispone al desarrollo posterior de asma⁴⁻⁶.

La combinación de este agente externo en ciertas etapas de la vida con factores propios del huésped parece alterar o aumentar la predisposición a padecer asma al producir algún cambio en la fisiología pulmonar. Hay tres factores sobre los que el VRS, bien de forma aislada o actuando en conjunto, incide modificando la susceptibilidad posterior a padecer asma: *a)* la respuesta inmunitaria; *b)* factores genéticos, y *c)* el control neural de la vía respiratoria. Posiblemente la patogénesis es multifactorial, ya que no todos los niños infectados por VRS desarrollan posteriormente sibilancias recurrentes⁷. Se sabe que el riesgo es mayor en lactantes que tienen la vía respiratoria más pequeña, han estado expuestos al tabaco o tienen historia familiar de asma⁸⁻¹¹.

En la actualidad no puede hablarse del asma como una única entidad clínica, ya que existen distintos fenotipos asmáticos que tienen una vía final común caracterizada por obstrucción bronquial recurrente¹². Al menos existen tres fenotipos distintos:

1. Sibilantes precoces transitorios. Son niños con episodios de broncospasmo recurrente en la época de lactante en los que característicamente el cuadro clínico se resuelve a los 3 años de edad. No suele asociarse a historia de asma o alergias, pero sí a la prematuridad, o exposición a hermanos que acuden a guardería. Se cree que

Correspondencia: Dra. A. Mejías.
University of Texas Southwestern Medical Center.
Department of Pediatrics— Room F3.202. 5323 Harry Hines Blvd.
Dallas, Texas 75390-9063.
Correo electrónico: asuncion.mejias@utsouthwestern.edu

Recibido en mayo de 2002.
Aceptado para su publicación en mayo de 2002.

está más relacionado con resistencias aumentadas en la vía respiratoria que con labilidad de la misma.

2. *Sibilantes no atópicos*. Muchos niños en edad escolar tienen historia de obstrucción de la vía respiratoria durante los 2-3 primeros años de vida, normalmente en relación a infecciones virales, causadas sobre todo por VRS. En general, esta hiperrespuesta bronquial desaparece en la segunda década de la vida y característicamente no parece estar relacionada con un riesgo aumentado de padecer alergias.

3. *Asma atópica*. Representa la minoría de casos; sin embargo, constituye la forma más grave de la enfermedad, ya que es progresivo. Más de la mitad de casos de asma persistente comienzan antes de los 3 años, y el 80% antes de los 6 años de edad. Este tipo de asma en general se asocia con atopía y/o predisposición genética a padecer alergias.

Muchos estudios se han centrado en caracterizar la respuesta inmunitaria adaptativa regulada por linfocitos T, así como el papel de las quemocinas y citocinas Th₁ y Th₂ en la patogénesis del asma. Estudios originalmente llevados a cabo en animales y posteriormente en adultos han confirmado que en los sujetos con fenotipo atópico existe un desequilibrio entre las 2 vías de la inmunidad celular mediada por los linfocitos T *helper* (cooperadores) (respuesta Th₁/Th₂) con una respuesta anormal de tipo 2. Las citocinas producidas por estas 2 subpoblaciones celulares tienen mecanismos de acción opuestos. Las células Th₁ producen fundamentalmente interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ) que tienen acción predominante antiviral, mientras que los linfocitos Th₂ producen mediadores estrechamente relacionados con la inflamación alérgica, como IL-4, IL-5, IL-13 e IL-9. Cada una de estas moléculas tiene diferentes funciones; así, IL-4 e IL-13 son las únicas capaces de activar células plasmáticas para la producción de IgE, mientras que IL-5 promueve la maduración y activación de los eosinófilos. Tanto la inmunoglobulina E (IgE) como los eosinófilos están presentes en las secreciones del epitelio bronquial de pacientes asmáticos donde parecen tener un papel fundamental¹³. Igualmente se ha encontrado que existe relación entre la IgE y la infección por VRS; así, Welliver¹⁴ estudió la relación entre IgE anti-VRS y el posterior desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma. De su cohorte de pacientes con bronquiolitis secundaria a VRS, los lactantes en los que los niveles de IgE anti-VRS fueron indetectables en la fase aguda de la enfermedad desarrollaron sibilancias recurrentes en el 20%, mientras que los que demostraron tener niveles más elevados de IgE anti-VRS desarrollaron sibilancias recurrentes hasta en el 70%. Concluyeron que la magnitud de la respuesta de IgE frente al VRS en el momento agudo de la bronquiolitis es un factor pronóstico indicador del desarrollo posterior de sibilancias recurrentes.

Existe evidencia reciente que la infección respiratoria de la pequeña vía aérea (IRPVA) por VRS se asocia de forma significativa con un aumento de riesgo de padecer sibilancias recurrentes, incluso en niños que no han precisado hospitalización¹⁵. De hecho, niños que no han tenido una IRPVA por VRS tienen hasta 4,3 veces más probabilidad de desarrollar sibilancias recurrentes a los 6 años de edad, en comparación con niños sin IRPVA. Este riesgo disminuye de manera progresiva y deja de ser estadísticamente significativo a los 13 años de edad. No obstante, la mayoría de los estudios sugieren que las formas graves de infección por VRS son las que se asocian a hiperreactividad bronquial y disnea recurrente. Sigurs et al⁴ evaluaron de forma prospectiva 47 lactantes hospitalizados por bronquiolitis secundaria a VRS y demostraron que la infección por VRS se asoció de forma significativa tanto a asma como a otras formas de obstrucción de la vía aérea y también a sensibilización con alérgenos. Esta asociación persistió hasta los 7 años de edad. De momento, no existen datos de seguimiento de esta cohorte más allá de los 7 años.

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la infección por el VRS es bastante compleja. Además del efecto citopático directo del virus sobre el epitelio respiratorio, la respuesta inflamatoria del huésped tiene un papel fundamental en el desarrollo de los signos y síntomas de la enfermedad e implica componentes de la respuesta inmunitaria tanto humoral como celular. El VRS se replica inicialmente en las células del epitelio respiratorio. Recientemente se ha sugerido que la carga viral de VRS en el tracto respiratorio se correlaciona con la magnitud de la respuesta inflamatoria y, por consiguiente, con la intensidad de las manifestaciones clínicas. En los lactantes con bronquiolitis por VRS se produce inicialmente una respuesta inflamatoria en la que están involucradas una cascada de citocinas, quemocinas y otros mediadores de la inmunidad celular que se encargan de regular la respuesta local y que constituyen la primera réplica a la infección. La interrelación entre todos estos factores es compleja, ya que actúan de forma coordinada reclutando y activando células mononucleares y neutrófilos en la vía aérea. Entre ellos se encuentra citocinas como IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), quemocinas como IL-8, proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP-1 α) o RANTES, e IFN- α/β .

La respuesta inmunitaria innata constituye esta primera barrera frente a la infección y está representada por cuatro sistemas: anatómico, fisiológico (temperatura, pH y otros factores solubles como lisozima, interferón y complemento), inflamatorio y sistema fagocítico. La respuesta inmunitaria adaptativa o específica se organiza en función de 2 clases de células especializadas, los linfocitos T y linfocitos B, es una respuesta más compleja que se ca-

racteriza además de por desarrollar memoria antigénica porque requiere un tiempo para poder actuar¹⁶. La principal diferencia entre estas dos ramas de la inmunidad estriba en los diferentes mecanismos y receptores encargados del reconocimiento inmunitario¹⁷.

Por la similitud existente entre asma y bronquiolitis en términos de obstrucción de la vía aérea, muchos estudios sobre patogénesis del VRS se han centrado en el estudio y caracterización de la respuesta Th₁/Th₂. Estudios recientes indican que la respuesta inmunitaria innata parece desempeñar un papel más importante del que se pensaba previamente en la patogénesis de la infección por VRS tanto en la fase aguda de la enfermedad como en el posterior desarrollo de hiperreactividad bronquial¹⁸.

Citocinas y quemocinas

Las citocinas y quemocinas son proteínas inmunomoduladoras que tienen una función muy importante en la activación de las distintas células del sistema inmunitario en respuesta a la infección. Las *citocinas* están implicadas en la activación y comunicación entre los distintos tipos de células inflamatorias. Las citocinas reguladoras de la respuesta adaptativa se ha clasificado en dos subfamilias: citocinas Th₁ y Th₂. La expresión de estas citocinas está estrechamente regulada ya que el patrón de expresión Th₁ o Th₂ determinará en última instancia el tipo de respuesta inmunitaria. Las *quemocinas* son un grupo de pequeñas moléculas proinflamatorias con acción quimiotáctica. Se dividen en 4 subfamilias, dos de las cuales, CXC y CC quemocinas, parecen tener una función muy importante en la patogénesis de enfermedades respiratorias¹⁹. Actúan como mediadores esenciales en el tráfico de leucocitos, activando y reclutando células al lugar de la inflamación, incluido el tracto respiratorio. Las quemocinas CXCL como la IL-8 constituyen los primeros quimiotácticos de los polimorfonucleares mientras que las quemocinas CCL como RANTES (reguladores de la activación de las células T expresadas y segregadas), eotaxina y MIP-1 α son los quimiotácticos fundamentales de las células T, monocitos y eosinófilos. Interaccionan con células tipo Th₁ o Th₂ según la expresión de distintos tipos de receptores²⁰. La expresión de los receptores de quemocinas es especialmente importante para entender el papel fundamental que las quemocinas tienen en la interrelación entre la respuesta inmunitaria y la adaptativa. Por ello, los diferentes patrones de expresión de los receptores de quemocinas en los linfocitos Th₁ y Th₂ tienen implicaciones en la patogénesis de la inflamación de la vía aérea que se produce en el asma y en la infección por VRS.

Para intentar comprender mejor el papel de las quemocinas en la infección aguda por VRS, se llevó a cabo un estudio observacional en Dallas, durante la temporada de VRS desde 1996 a 1997 en lactantes intubados debido a IRPVA por VRS. Demostramos concentraciones elevadas en secreciones respiratorias de citocinas proinflamatorias

TNF- α e IL-6, IL-10 citocina antiinflamatoria y de las quemocinas IL-8, MIP-1 α y RANTES en este grupo de pacientes. Los valores en el grupo de niños controles fueron significativamente menores ($p < 0,001$). Pero lo más importante es que la producción de estas moléculas proinflamatorias se correlacionó con la replicación de VRS y con la concentración de leucocitos presente en secreciones respiratorias²¹. Así mismo, determinamos las concentraciones séricas de IL-6, IL-8 (potente activador de neutrófilos) y RANTES de estos pacientes y se encontraron elevaciones de estas quemocinas que fueron significativamente mayores en pacientes con infección aguda por VRS en comparación con el grupo control²². Estos resultados indican que la infección aguda por VRS, además de producir un estímulo de la respuesta inmunitaria innata en el tracto respiratorio, induce en el niño una activación de la respuesta inmunitaria innata a nivel sistémico.

EFFECTO A LARGO PLAZO DE INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

A pesar de los esfuerzos realizados durante más de 3 décadas, las opciones terapéuticas disponibles para tratar la infección por VRS continúan siendo limitadas ya que no se conoce bien la patogénesis de la enfermedad por VRS que parece estar mediada tanto por el efecto directo del virus como por la respuesta inflamatoria del huésped. Ribavirina es el único agente antiviral disponible y actualmente se utiliza en casos de alto riesgo o enfermedad grave²³. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en Estados Unidos en el que tuvimos la oportunidad de colaborar, administramos palivizumab (anticuerpo monoclonal que actúa neutralizando la proteína de fusión del VRS) a niños intubados con bronquiolitis grave secundaria a VRS. Se demostró que una dosis única de este anticuerpo monoclonal se asoció a una disminución significativa de la carga viral de VRS en el tracto respiratorio inferior en comparación con los que recibieron placebo. A pesar de la disminución significativa de la carga de VRS conseguida, no se observaron diferencias en los marcadores clínicos de severidad de la infección ni en las concentraciones de quemocinas en los niños tratados con anticuerpo monoclonal comparado con los niños que recibieron placebo²⁴. Estos hallazgos sugieren que cuando progresa la enfermedad es sobre todo la respuesta inmunitaria, más que la replicación viral, la responsable de las manifestaciones clínicas y la gravedad de la infección.

Con el fin de actuar sobre la respuesta inflamatoria, se han ensayado distintas alternativas terapéuticas, algunas con resultados provocadores. Recientemente se ha llevado a cabo en Estados Unidos un estudio en niños previamente sanos, hospitalizados por infección grave secundaria VRS, comparando el impacto de ribavirina frente al tratamiento convencional en el desarrollo posterior de hiperreactividad bronquial. La ribavirina se administró precozmente en el curso de la enfermedad. Se observó du-

rante el primer año de seguimiento tras el episodio agudo de infección por VRS, que los pacientes que recibieron ribavirina desarrollaron menos episodios de hiperreactividad bronquial posterior frente a los controles ($p < 0,05$), así como menor número de ingresos en relación a infecciones respiratorias²⁵. En otro estudio realizado en Finlandia²⁶ en el que se comparó la administración de 2 tipos de tratamiento antiinflamatorio, cromoglicato disódico frente a budesonida, durante 16 semanas en pacientes hospitalizados por VRS con el fin de comprobar si la instauración de tratamiento antiinflamatorio precoz tenía algún tipo de impacto en el desarrollo posterior de hiperreactividad bronquial, no se encontró que ninguna de las dos alternativas terapéuticas tuviera influencia en el desarrollo posterior de asma durante un período de seguimiento de 3 años aunque en las primeras 8 semanas del inicio de la terapia, tanto el cromoglicato disódico, pero sobre todo la budesonida, disminuyeron el número de episodios de broncospasmo²⁷. Por desgracia, estudios posteriores no han podido confirmar estos hallazgos iniciales²⁸.

El papel de los corticoides en la bronquiolitis no es claro. Se han llevado a cabo numerosos estudios con resultados contradictorios. En un estudio reciente realizado en Dallas y Memphis, se administró dexametasona por vía parenteral a pacientes intubados por bronquiolitis grave secundaria a VRS con el fin de determinar el impacto de este agente antiinflamatorio tanto en las quemocinas como en la replicación viral. Los pacientes que recibieron placebo en las primeras 48 h aclararon el virus en el tracto respiratorio inferior más rápidamente ($p < 0,05$) que el grupo que recibió dexametasona, aunque tras 5 días de tratamiento no se encontraron diferencias en los 2 grupos estudiados. No se observaron tampoco diferencias en el recuento leucocitario en aspirados nasal/traqueal, títulos

de anticuerpos séricos neutralizantes anti-VRS, concentración de quemocinas y parámetros clínicos como días de hospitalización, necesidad de ventilación mecánica o días de estancia en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP)²⁹.

MODELO ANIMAL

Con el fin de estudiar la participación de los mediadores de la inmunidad, del papel de las citocinas y quemocinas en la patogénesis de la hiperreactividad bronquial inducida por VRS de una forma más controlada hemos establecido en nuestro laboratorio un modelo experimental de VRS en ratones. La figura 1 ilustra la dinámica de la replicación del VRS (*RSV load*) en muestras obtenidas por lavado broncoalveolar (LBA) de ratones tras inoculación intranasal de VRS. La replicación del VRS provoca una respuesta inflamatoria marcada a nivel pulmonar objetivada por cambios histopatológicos (HPS, *score* histopatológico) en relación con la replicación del virus. Estos experimentos demuestran que la inflamación pulmonar continúa empeorando a pesar del descenso en la carga viral de VRS, de forma parecida a lo que se había observado previamente en lactantes con bronquiolitis. En ratones infectados por VRS se ha encontrado, en comparación con ratones control libres de infección, que el infiltrado inflamatorio es fundamentalmente a expensas de neutrófilos a nivel alveolar e infiltrados linfocíticos perivasculars. Además de establecer la dinámica de replicación del VRS, así como los cambios histopatológicos a nivel pulmonar, se ha caracterizado la dinámica de algunas de las quemocinas y citocinas proinflamatorias que más se han relacionado con la infección por VRS, como RANTES, MIP-1 α , eotaxina, TNF- α e IFN- γ . Hemos observado en nuestro modelo animal que la producción de

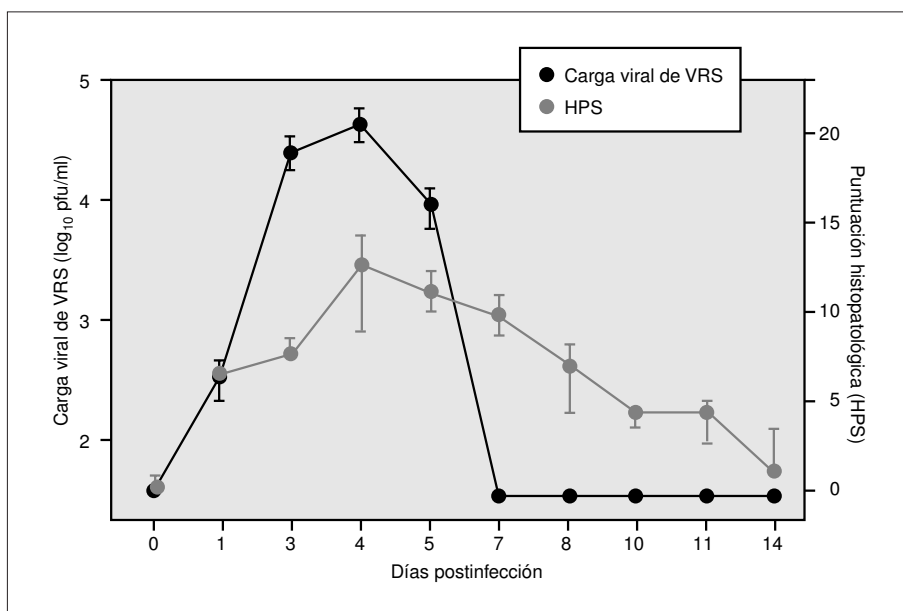


Figura 1. Dinámica de replicación del virus respiratorio sincitial (VRS) en muestras obtenidas por lavado broncoalveolar (LBA) y puntuación histopatológica (HPS). La infección por VRS provoca a nivel pulmonar una respuesta inflamatoria marcada (HPS), que continúa empeorando hasta pasadas 2 semanas del inóculo intranasal del VRS a pesar del descenso en la replicación viral en la primera semana (día 7).

quemocinas precede a la mayoría de los cambios histopatológicos observados, encontrando correlación significativa entre las concentraciones en el LBA de INF- γ , eotaxina y MIP-1 α con la gravedad de la neumonía. Una de las mayores ventajas de este modelo es que puede evaluarse de forma objetiva y no invasiva el impacto de estos cambios inflamatorios en la función pulmonar, gracias al pletismógrafo (Buxco®), con el que puede evaluarse tanto de forma basal, como tras estímulo con metacolina, la obstrucción de la vía aérea, definida por el tiempo de pausa espiratorio o Penh, un valor calculado adimensional que refleja el grado de resistencia de la vía aérea.

En el ratón se produce una primera fase de obstrucción bronquial aguda que alcanza el grado máximo a los 5 días de la inoculación, sigue un curso bastante parecido a lo que ocurre en lactantes con bronquiolitis y se correlaciona con los cambios histopatológicos, pero no con la carga viral de VRS, que para ese día ya está disminuyendo. Tras esta primera fase de obstrucción aguda de la vía aérea, que se resuelve en 14 días, se ha evaluado también la hiperreactividad bronquial tras inhalación con metacolina, un

irritante inespecífico de la vía aérea que produce broncoconstricción en personas sanas, ocasionando una respuesta más marcada en pacientes asmáticos. Se ha demostrado por primera vez que el VRS no sólo ocasiona una forma de bronquiolitis experimental con obstrucción aguda de la vía aérea, sino que una vez pasada esta fase aguda de la enfermedad y habiéndose negativizado todos los cultivos de secreciones respiratorias es capaz de ocasionar secuelas en la función pulmonar al desencadenar hiperreactividad bronquial tras estímulo con metacolina en ratones no sensibilizados previamente con ningún tipo de alérgeno (fig. 2).

Cada vez parece más clara la relación entre infección grave por VRS y el posterior desarrollo de hiperreactividad bronquial en la infancia. Sin embargo, no está claro si es la infección por VRS por sí sola la que ocasiona las secuelas a nivel de la función pulmonar o si es la asociación de IRPVA grave por VRS en sujetos con alteraciones previas en la función pulmonar, como una vía aérea pequeña, hiperreactiva o antecedentes de atopia, la que contribuye al desarrollo de secuelas respiratorias en épocas posteriores de la vida³⁰⁻³¹.

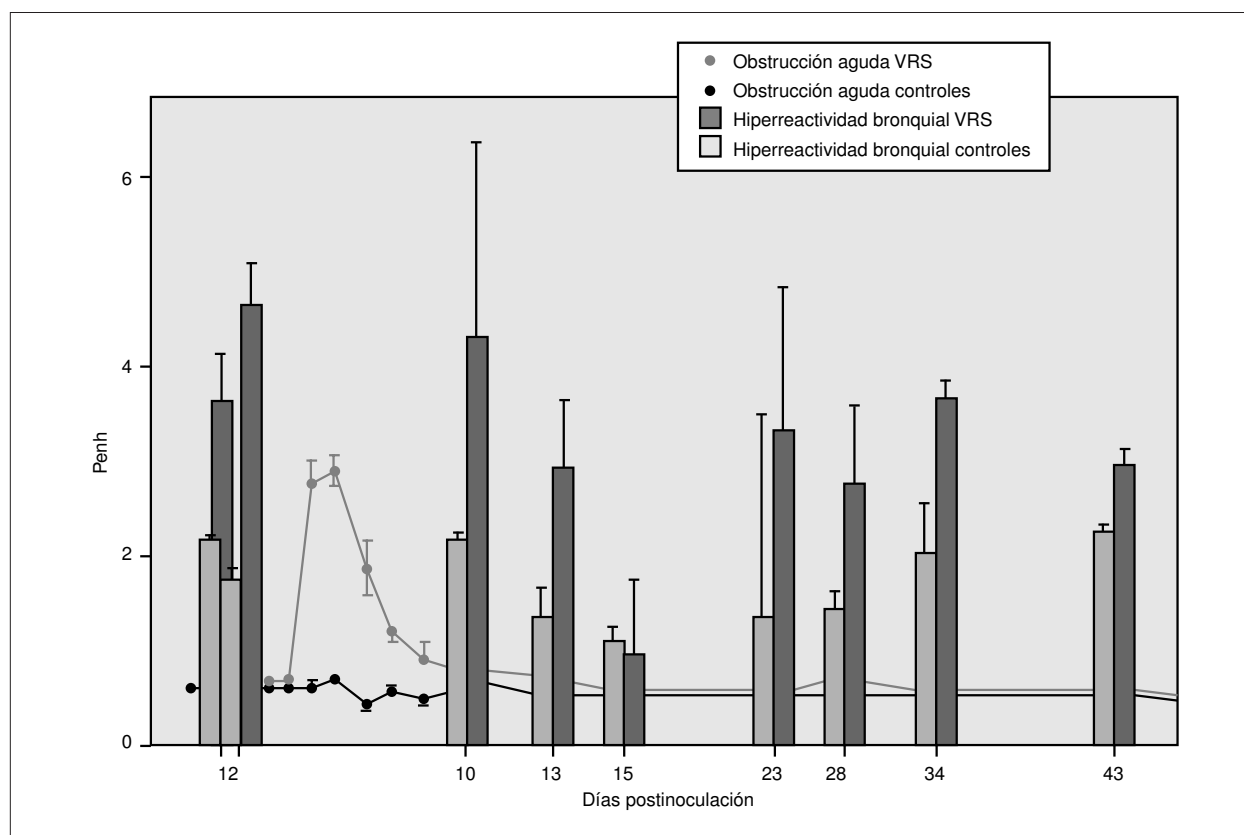


Figura 2. Obstrucción aguda de la vía aérea frente a hiperreactividad bronquial. Los cambios que se producen después de la inhalación de metacolina, objetivados como un incremento de Penh (representado en barras) son evidentes días antes de que se observe la obstrucción de la vía aérea (representado en líneas) y persisten durante semanas después de que la infección por virus respiratorio sincitial (VRS), incluso una vez que las alteraciones histopatológicas han desaparecido y la obstrucción de la vía aérea se ha resuelto. Aunque en los ratones control también se observa un ligero incremento de Penh tras la provocación con metacolina, la magnitud de la respuesta es mucho más marcada en los ratones infectados con VRS.

El reto para los próximos años es diseñar estudios prospectivos de seguimiento de niños con infección por VRS que incluyan ensayos inmunológicos e intervenciones terapéuticas que permitan definir de forma más precisa el papel del VRS en la patogénesis del asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among U.S. children, 1980-1996. *JAMA* 1999;282:1440-6.
2. Kimpen Jan LL. Management of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:323-8.
3. Wright RB, Pomerantz WJ, Luria JW. New approaches to respiratory infections in children. Bronchiolitis and croup. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:93-114.
4. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory Syncytial 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.
5. Long CE, McBride JT, Hall CB. Sequelae of respiratory syncytial virus infections: A role for intervention studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1678-81.
6. Korppi M, Kuikka L, Reijonen T, Remes K, Juntunen-Backman K, Launiala K. Bronchial asthma and hyperreactivity after early childhood bronchiolitis or pneumonia. An 8-year follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1079-84.
7. Kimpen JL, Simoes EA. Respiratory Syncytial Virus and Reactive Airway Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:S1.
8. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
9. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan JW. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
10. Erikson M, Bennet R, Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:193-7.
11. González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr* 2001; 55:355-64.
12. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;2:362-7.
13. Luckas NW. Role of chemokines in the pathogenesis of asthma. *Nature Immunol* 2001;1:108-16.
14. Welliver RC. The role of RSV IgE in recurrent wheezing and asthma. En: Hiatt PW, editor. *RSV and Asthma: Is There a link?* New York: American Thoracic Society, 1998; p. 21-7.
15. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taus-sig LM, et al. Respiratory Syncytial Virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
16. Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000; 3:338-44.
17. Delves P, Roitt IM. The Immune System. *N Engl J Med* 2000;343: 37-49.
18. Garofalo RP, Haerberle H. Epithelial regulation of innate immunity to respiratory syncytial virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:581-5.
19. Jafri HS. Role of chemokines in respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:454-6.
20. Tripp RA, Moore D, Barskey IV A, Jones L, Moscattello C, Key-serling H, et al. Peripheral blood mononuclear cells from infants hospitalized because of respiratory syncytial virus infection express T Helper-1 and T Helper-2 cytokines and CC Chemokine messenger RNA. *J Infect Dis* 2002;185:1388-94.
21. Sheeran P, Jafri H, Carubelli C, Saavedra J, Johnson C, Krisher K, et al. Elevated cytokine concentrations in the nasopharyngeal and tracheal secretions of children with respiratory syncytial virus disease. *Ped Infect Dis J* 1999;18:115-22.
22. Jafri HS, Sheeran P, Carubelli C, Saavedra J, Sanchez PJ, Ramilo O. Systemic IL-6, IL-8, and RANTES response in children with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Res* 1999;45(4, Part 2 Suppl):955.
23. American Academy of Pediatrics. Committee of Infectious Diseases. Reassessment of indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatr* 1996;97:137-40.
24. Malley R, De Vincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC, et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* 1998;178: 1555-61.
25. Edell D, Koshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: Effect on long-term respiratory morbidity. *Chest* 2002. In press.
26. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000;106:1406-12.
27. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:512-7.
28. Callén M, Aizpurua P, Ozcoidi I, Mancisidor L, Guedea C, Bus-selo E, et al. Glucocorticoides inhalados y sibilancias posbronquiolitis. *An Esp Pediatr* 2000;52:351-5.
29. Buckingham SC, Hafri HS, Bush AJ, Carubelli CM, Sheeran P, Hardy RD, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: Effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 2002;185:1222-8.
30. McBride JT. Pulmonary function changes in children after respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Pediatr* 1999;135: 28-32.
31. García-Marcos Álvarez L, Guillén Pérez JJ. Infección y asma. ¿Cuál es su relación? *An Esp Pediatr* 2002;56(Supl 2):31-5.