

La infección por VRS es muy común. En un trabajo prospectivo antes del año de edad se habían infectado el 68,8%<sup>2</sup>. En otro, el 95% de los niños es seropositivo a los 2 años de edad<sup>3</sup>. Sin embargo, sólo un bajo porcentaje cursa con el típico cuadro clínico de bronquiolitis y precisa ser ingresado. En estas formas graves no aparece una inmunodeficiencia que las justifique; por otra parte, el compromiso respiratorio no se acompaña ni de gravedad infecciosa, ni de mortalidad elevada. Fuera de la dificultad respiratoria no hay motivo para pensar que la infección en las bronquiolitis sea diferente de la de tantos otros niños, cuyas infecciones por VRS son banales.

Hace unos años publicamos que los niños que meses después iban a ser ingresados con una bronquiolitis severa por VSR ya tenían al nacer, en sangre de cordón, valores descendidos de interleucina-12 (IL-12)<sup>4</sup>. La IL-12 está muy directamente relacionada con la actividad Th1 de los linfocitos y es el principal estímulo del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Se ha postulado que defectos neonatales en IL-12 y/o IFN- $\gamma$  facilitan el predominio precoz de la actividad Th2 con liberación exagerada de IL-4, IL-5 e IL-13, fenómenos que son facilitantes de atopia y asma.

Nuestra hipótesis es que la infección por VRS se muestra en forma de bronquiolitis en aquellos lactantes que ya tienen, desde el nacimiento, ciertas anomalías facilitadoras. Estas anomalías permanecerían transitoria o permanentemente y, por ello, los cuadros de sibilancias se repiten ante la llegada de variados estímulos, principalmente infecciosos. Esta hipótesis está en la línea de las investigaciones realizadas de Martínez et al<sup>5,6</sup> quienes hallaron alteraciones funcionales respiratorias en los recién nacidos que meses después sufrirían crisis de sibilancias infecciosas.

#### A. Blanco Quirós

Área de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM).

Universidad de Valladolid. España.

**Correspondencia:** Dr. A Blanco Quirós.  
Facultad de Medicina. Pediatría.  
Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid. España.  
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mejías A, Ramilo O. Asma y virus respiratorio sincitial: ¿mito o realidad? *An Esp Pediatr* 2002;57:199-204.
2. Glezen WP, Taber LH, Frank AL. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-6.
3. Hay CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. En: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 5ª ed. New York: Churchill, 2000: p. 1782-801.
4. Blanco Quiros A, Gonzalez H, Arranz E, Lapeña S. Decreased interleukin-12 levels in umbilical cord blood in children who developed acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:175-80.
5. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;391:1112-7.
6. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illness during the first three years of life. *Am Respir Dis* 1991;143:312-6.

## Réplica de los autores

*Sr. Editor:*

Como apunta el Dr. Blanco-Quirós, la relación entre virus respiratorio sincitial (VRS) y asma es un tema apasionante y de interés público por la gran carga que supone socialmente. En Estados Unidos, 126.300 niños son hospitalizados anualmente debido a bronquiolitis o neumonía secundaria a VRS, constituyendo la primera causa de hospitalización en lactantes menores de un año<sup>1</sup>. A los 2 años de edad, esencialmente todos los niños han sufrido al menos una vez una infección por VRS y la mitad de ellos ha tenido contacto con el virus en al menos dos ocasiones<sup>2</sup>. La mortalidad anual en Estados Unidos oscila entre 171 y 510 casos, según distintas series<sup>3</sup> y a nivel global entre 600.000 y un millón.

Varios estudios apoyan la hipótesis que las infecciones graves por VRS se asocian con un riesgo aumentado de padecer sibilancias recurrentes; sin embargo, aún no está claro el papel del VRS, como agente causal principal o la existencia previa de predisposición genética al desarrollo de la hiperreactividad bronquial en estos pacientes. Se podría postular que la infección de la vía respiratoria superior por VRS, en determinadas edades de la vida y/o bajo predisposición genética, desencadenaría infección aguda del tracto respiratorio inferior, con el posible desarrollo de sibilancias de forma transitoria. No obstante, si esta infección del tracto respiratorio inferior por VRS se produce cuando el pulmón está aún en formación y/o en sujetos con predisposición genética al desarrollo de sibilancias, se podrían producir los cuadros de sibilancias postinfección.

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Se trata de una enfermedad multifactorial cuyo mecanismo íntimo de producción es aún desconocido, y cada vez parece más claro que hay distintos fenotipos asmáticos. Uno de estos fenotipos incluiría el de los sibilantes no atópicos: son niños que desarrollan sibilancias en relación a infecciones respiratorias, sobretudo secundarias a VRS, sin que se haya encontrado relación con atopia ni con una respuesta aumentada de inmunoglobulina E<sup>4</sup>.

Martínez et al<sup>4</sup> evaluaron de forma prospectiva la incidencia de asma en niños que habían sido diagnosticados de neumonía, fundamentalmente secundaria a VRS, antes de los 3 años de edad. A una parte de esta cohorte de pacientes se les realizaron pruebas de función pulmonar a los pocos meses de vida, antes del diagnóstico de neumonía, y aunque los valores obtenidos fueron inferiores en comparación con el grupo control no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de niños sanos que no desarrollaron infección respiratoria de vías bajas. Encontraron que los niños diagnosticados de neumonía desarrollaron de 4 a 2 veces más episodios de sibilancias a los 6 y 11 años de edad, respectivamente, en comparación con el grupo de pacientes control, además de tener alteradas de forma significativa las pruebas de función pulmonar a estas edades. No está claro aún si las alteraciones en la función pulmonar eran previas al desarrollo de los episodios de sibilancias o bien que la interacción del VRS con el sistema inmunológico pudo producir cambios en el desarrollo pulmonar, o ambos, que predispusieron al posterior desarrollo de hiperreactividad bronquial. El desarrollo de bronquiolitis secundaria a VRS se ha relacionado con un desequilibrio de la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T *helper* a favor de una respuesta Th2; sin embargo, los datos publicados en la literatura son contradictorios. Recientemente se ha publicado un estu-

dio clínico en el que se evaluó el papel del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y de la interleucina 4 (IL-4), en niños intubados debido a bronquiolitis grave por VRS, los datos no son concluyentes pues los autores encuentran concentraciones parecidas de estas dos citocinas en los mismos pacientes, mientras que en otros hay predominio de IL-4 o IFN- $\gamma$  de forma no específica<sup>6</sup>.

En nuestro modelo animal se ha podido demostrar que la infección por VRS ocasiona cambios estructurales pulmonares que son objetivables hasta pasadas 10 semanas de la infección aguda. Estos cambios podrían tener un papel predominante en el desarrollo de hiperreactividad bronquial que se observa hasta ese momento en ratones no sensibilizados previamente con ningún tipo de alérgeno y con pruebas de función pulmonar previas a la infección por VRS completamente normales<sup>7</sup>.

Estos datos sugieren que la patogénesis de la infección por VRS y su asociación con el posterior desarrollo de sibilancias recurrentes y/o asma es aún tema de controversia, a la vez que motivo de intensos trabajos de investigación en el momento actual.

**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. Estados Unidos.

**Correspondencia:** A. Mejías, MD.

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

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Leader S, Kohlase K. Respiratory Syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Ped Infect Dis J* 2002;21: 629-32.
2. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-6.
3. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-Associated Mortality and Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Deaths among US Children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001;183:16-22.
4. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;2:362-7.
5. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Halonen M, Taussig LM, Morgan WJ, et al. Association of radiologically ascertained pneumonia before age 3 yr with asthmalike symptoms and pulmonary function during childhood: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1891-7.
6. Mobbs KJ, Smyth RL, O'Hea U, Ashby D, Ritson P, Hart A. Cytokines in Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology* 2002;33:449-52.
7. Chavez-Bueno S, Mejias A, Rios AM, Hatfield J, Kapur P, Rogers BB, et al. Persistence of Airway Hyperresponsiveness (AHR) after Resolution of Acute Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease in a Murine Model without Allergic Sensitization. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002;430(V-447).