

Infecciones en la primera infancia: ¿beneficio o perjuicio en el asma?

N. Cobos y S. Liñán

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción

Las infecciones respiratorias constituyen una de las causas más frecuentes de morbilidad en los países desarrollados, y de mortalidad en los países en vías de desarrollo, fundamentalmente entre los niños.

Durante los últimos años se ha producido un hecho aparentemente paradójico. En los países industrializados las infecciones bacterianas graves han ido desapareciendo, los niños tienen cada vez menos infecciones virales y, por otro lado, la prevalencia de la alergia y el asma han aumentado de forma concomitante.

Un estudio epidemiológico realizado en Noruega en 85 distritos sanitarios indicó que en 1948 la prevalencia de asma fue del 0,4% entre los niños escolares, mientras que a mediados de los noventa era del 10-12%¹.

Estudios recientes efectuados por los programas International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) y European Community Respiratory Health Survey demuestran variaciones de hasta 20 veces en la prevalencia de los síntomas de asma según las distintas partes del mundo², lo cual sugiere que los factores ambientales en el sentido más amplio pueden ser críticos en el desarrollo de las enfermedades atópicas en general, y del asma en particular.

Los hallazgos del ISAAC apoyan también estudios anteriores realizados en Europa, que muestran un gradiente este-oeste en la prevalencia de las enfermedades atópicas. Tras la caída de los regímenes comunistas se han podido comprobar de manera evidente estas diferencias. En Alemania del oeste, en los niños de 9 a 11 años la prevalencia de la fiebre del heno fue del 8,6%, frente al 2,7% de Alemania del este ($p < 0,0001$), para el asma fue del 9,3 frente al 7,2% ($p < 0,05$) y para la hiperrespuesta bronquial (HRB) del 8,3 frente al 5,5% ($p < 0,0001$), respectivamente³.

La frecuencia de sensibilización atópica medida por los *prick tests* cutáneos en los niños de Alemania del este fue casi la mitad de la que se halló en los niños de Alemania del oeste (el 18,2 frente al 36,7%; $p < 0,0001$).

Lo mismo sucedía cuando se comparaba a los niños de 10 a 12 años de Estonia y Polonia con respecto a los de Suecia: el 10,9 frente al 13,6 y al 30,3%, respectivamente ($p < 0,0001$)⁴. Se demostró que también había diferencias similares respecto a los adultos.

Se han establecido muchas hipótesis para explicar estas diferencias geográficas, como el potencial papel de la polución atmosférica, las concentraciones de alérgenos en la casa, la nutrición, el número de hermanos y las infecciones durante los primeros años de vida, pero resulta difícil valorar el papel de tales factores potencialmente determinantes en el inicio de la alergia debido a la heterogeneidad de las enfermedades atópicas (p. ej., manifestaciones clínicas, edad de inicio, papel de la herencia, respuesta mediada por IgE, etc.).

Si consideramos que un factor de riesgo para determinada enfermedad ha de estar presente antes de su inicio, respecto a algunas enfermedades atópicas pueden ser operativas diferentes "ventanas de oportunidad" para ciertas exposiciones ambientales. Por consiguiente, el momento de la exposición puede desempeñar un papel crítico cuando se consideran los efectos potencialmente adversos o beneficiosos de los estímulos ambientales.

Sabemos perfectamente que muchos niños con asma producen anticuerpos específicos IgE frente a alérgenos ambientales, y diferentes estudios clínicos han relacionado la sensibilización atópica con un aumento en la prevalencia de asma y HRB cuando se compara con la ausencia de atopia, lo que sugiere que hay un proceso de fondo común para determinar, en primer lugar, la sensibilización precoz y después la incidencia de asma.

Así pues, los factores que aumentan la producción de IgE específica, o la falta de mecanismos protectores que favorezcan la tolerancia hacia los alérgenos ambientales en la primera época de la vida, pueden también aumentar el riesgo de asma. Sin embargo, la atopia y el asma pueden responder de manera distinta en su relación con las infecciones.

Papel de las infecciones en el desarrollo de atopia y asma

Los resultados de recientes investigaciones apoyan la teoría del efecto potencialmente protector de las infec-

Correspondencia: Dr. N. Cobos.
Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: ncobos@vhebron.net

ciones durante las épocas tempranas de la vida sobre el desarrollo de atopia más adelante, durante la infancia. Hay también una fundada evidencia de que el hacinaamiento, sobre todo el número de hermanos, contribuye a la expresión de atopia en las familias. Muchos autores han demostrado que el número de hermanos, sobre todo si éstos son mayores, es inversamente proporcional a la prevalencia de alergia a las sustancias inhalantes, el ecema atópico, los *prick tests* cutáneos y la IgE específica en suero⁵. Los niños con 2 hermanos mayores tenían menos posibilidades de experimentar asma que los que tenían un solo hermano.

Diversas hipótesis han intentado explicar este efecto. Strachan⁶ fue el primero en describir el fenómeno en 1989, cuando al señalar la importancia del orden en el número de hermanos propuso que "la infección en la época temprana de la vida, producida por una situación de contacto poco higiénica con los hermanos mayores o adquirida prenatalmente de una madre infectada por sus hijos mayores, puede prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas". Esta "hipótesis de la higiene" puede explicarse por un desequilibrio en la activación de los linfocitos T-helper (Th)⁷.

A partir del descubrimiento de la existencia de 2 tipos de células efectoras Th, denominadas Th-1 y Th-2, se produjo un avance fundamental en la comprensión de la regulación de la respuesta inmunoalérgica. Ambos tipos de células T se caracterizan por el hecho de producir cada una de ellas su propio grupo de citocinas. Las células Th-1 producen entre otras citocinas, el interferón gamma (IFN- γ), la interleucina IL-2 y el factor de necrosis tumoral beta (TNF- β). Por el contrario, las células Th-2 producen básicamente IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10. Las células Th-1 desempeñan un papel fundamental en la producción de anticuerpos IgM e IgG, en la formación de granulomas y en las respuestas citotóxicas. Representan un mecanismo inmunológico de defensa básico frente a gran cantidad de virus, bacterias y hongos. Las células Th-2 que ejercen un papel fundamental en la defensa de las infecciones parasitarias son las encargadas, sobre todo por medio de la IL-4, de inducir la clonación de las células B productoras de IgM e IgE. La gran importancia que se atribuye a las células Th-2 radica, pues, en su capacidad de regular la producción de IgE, la maduración, el reclutamiento y la activación de los eosinófilos (IL-4, IL-10, IL-13), así como de favorecer su supervivencia previniendo la apoptosis (IL-5), hechos todos fundamentales en la inflamación alérgica.

Recientemente, se ha identificado un tercer tipo de células Th, denominadas Th-3, que se caracterizan por la producción del factor transformador del crecimiento beta (TGF- β) íntimamente relacionado con la morfogenia ósea, pero que además desempeña un importante papel en la respuesta inmunológica con acciones parcialmente antagonistas en cuanto a la activación e inhibición de la respuesta inmunológica⁸.

La diferenciación de las células Th-0 en células Th-efectoras no representa una función estática del sistema inmunológico sino que, por el contrario, depende continuamente de múltiples señales reguladoras, algunas de ellas interrelacionadas y otras completamente variables

en relación con el tipo de células que presentan el antígeno, pero sobre todo en función del microambiente propio del lugar donde se produce dicha presentación, lo cual implica que cada vez que se presenta un antígeno a las células T se decidirá qué tipo de células efectoras son las más adecuadas, en función de si el antígeno se considera beneficioso o perjudicial.

En este sentido, se da mucha importancia al tipo de célula que presenta el antígeno, al tipo de antígeno y la cantidad de éste, a la edad del sujeto cuando se realiza la presentación y al lugar donde ésta se produce.

Durante el embarazo, el tejido fetal actúa a modo de un alotrasplante en relación con la histocompatibilidad antigénica (HLA) del padre y de la madre. El sistema inmunológico debe evitar que el antígeno paterno HLA provoque una respuesta de rechazo que dé lugar al aborto. Puesto que las células Th-1 ejercen un papel muy importante en el rechazo de los trasplantes, durante el embarazo las células fetales y maternas estimulan la diferenciación de las células Th-0 en Th-2 y Th-3, lo cual se demuestra por la alta concentración de IL-4, IL-10 y TGF- β que presentan en la interfase maternofetal.

Así pues, la diferenciación predominante de las células T hacia Th-2 y Th-3 intraútero desempeñará un papel muy importante en el período posnatal, de tal forma que en condiciones normales los estímulos inmunológicos que reciba el niño pequeño invertirán el resultado de Th-2 y Th-3 hacia el predominio de Th1. Múltiples trabajos indican que el IFN- γ es el que fundamentalmente controla la producción de células Th-1 y que el déficit de IFN- γ se asocia con un aumento en la producción de citocinas Th-2 en tales niños.

El IFN- γ se produce en el curso de las infecciones virales e inhibe la proliferación de los clones Th-2 y la producción de IgE por las células B. Así pues, una activación predominante de las células Th-1 en el curso de infecciones recurrentes virales o bacterianas puede prevenir la proliferación de clones Th-2 y el desarrollo de enfermedad alérgica. Múltiples estudios en humanos han demostrado un predominio de Th-2 con hiperproducción de IL-4 e IL-5 en pacientes con fiebre del heno, asma bronquial alérgica y dermatitis atópica. A partir de este momento, las infecciones repetidas durante las primeras etapas de la vida que activan las respuestas Th-1 ayudará a madurar el sistema inmunitario hacia un fenotipo equilibrado, que no favorecerá la sensibilización alérgica ni las manifestaciones atópicas en la infancia.

Durante estos últimos años, numerosos estudios han demostrado una relación inversa entre el asma y las infecciones respiratorias, sobre todo durante la primera infancia.

Guardería y fratría

La asistencia a la guardería puede ser un indicador de la exposición temprana frente a numerosos agentes infecciosos. Múltiples trabajos han demostrado que los niños que van a la guardería ya durante el primer año de vida tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones de oídos, rinitis, crup, bronquitis, bronquiolitis y neumonías.

Se dispone también de una fundada evidencia de que el hacinamiento y el número de hermanos contribuyen a la expresión de atopia en las familias. Muchos autores han demostrado que el número de hermanos, sobre todo si éstos son mayores, es inversamente proporcional a la prevalencia de alergia a las sustancias inhalantes, el eczema atópico, los *prick tests* cutáneos positivos y la IgE específica en suero, tanto en niños como adolescentes y adultos.

Un estudio prospectivo recientemente realizado en Estados Unidos⁹ corrobora estos hallazgos. El contacto de los niños pequeños con otros niños, ya sea en casa con sus hermanos mayores o en la guardería, durante los primeros 6 meses de vida, se asociaba con un riesgo inferior de presentar atopia y asma durante el período de 13 años de seguimiento.

Infecciones por los virus de la hepatitis A y el sarampión

La infección por el virus de la hepatitis A también puede considerarse un marcador de "poca higiene". Un estudio practicado en el sur de Italia entre los militares demostró que el grupo de reclutas seropositivos para el virus de la hepatitis A tenían una menor prevalencia de sensibilización atópica frente a los aeroalérgenos comunes, y una menor prevalencia de enfermedades atópicas, comparados con los reclutas seronegativos¹⁰.

En Guinea-Bissau, en el oeste africano¹¹, se practicó un interesante estudio epidemiológico para comprobar si la infección por el virus del sarampión protege del desarrollo de atopia. Se controlaron niños de 0 a 6 años, visitados entre 1978 y 1980, hasta la edad adulta, en 1994. Los sujetos que habían pasado el sarampión en la infancia tenían una sensibilización atópica definida por unos *prick tests* positivos frente a aeroalérgenos de alrededor de un 50% menos que los que no habían sido vacunados y no habían pasado el sarampión (el 12,8 frente al 25,6%). Sin embargo, estos resultados deben valorarse con prudencia, ya que se habían perdido muchos sujetos durante el seguimiento, y otros muchos murieron precisamente a causa del sarampión. En los países desarrollados parece que no se han confirmado estos datos.

Asma y estilo de vida

En Suecia, el grupo de Alm et al demostró que los niños de familias antroposóficas¹² con una gran incidencia de sarampión (unos dos tercios de los niños) mostraban una prevalencia claramente disminuida de las enfermedades atópicas y de la atopia (*prick test* + IgE). Sin embargo, en este grupo se añaden otros factores, como la dieta, el uso de antibióticos, etc.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado también que los niños que viven en granjas o tienen perros o gatos en sus casas presentan una menor incidencia de atopia y de enfermedades atópicas¹³.

Esto se ha demostrado claramente en una población de niños suizos de 6-15 años de edad: la posibilidad de desarrollar atopia fue mucho menor en los niños criados

en una granja que en los niños criados en el pueblo, aun cuando todos estaban en el mismo medio rural¹⁴.

De la misma manera, un gran grupo de niños bávaros¹⁵ de 5-7 años de edad, criados en granjas, tenía una prevalencia de fiebre del heno mucho menor que los niños de los mismos pueblos que no habían crecido en las granjas (el 1,8 frente al 4,9%; $p < 0,001$).

Las condiciones de vida de una granja difieren mucho de las de la ciudad (número de familiares, número de animales domésticos, uso de calefacción de leña o carbón, menos madres fumadoras, más humedad, hábitos dietéticos distintos, etc.), aun cuando según los estudios realizados estos factores no parecen ser determinantes. Por el contrario, el hecho de vivir en contacto con ganado y aves podría guardar una mayor relación con la enfermedad atópica. Además, los niños que no vivían en la granja, pero que tenían un contacto regular con los animales, tenían una prevalencia significativamente menor de sensibilización atópica frente a los que no tenían contacto (el 13,5 frente al 34,8%, respectivamente; $p < 0,01$). Estos hallazgos sugieren que los factores prevalentes en los establos, y presumiblemente también en las casas de los granjeros, confieren la protección que se asocia con el estilo de vida de los granjeros.

Endotoxinas

En las casas de los granjeros, la concentración de endotoxinas es mucho mayor que en las otras casas, no sólo en los establos, sino también en la propia casa.

Las endotoxinas son una familia de moléculas de lipopolisacáridos (LPS) que forman parte de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Éstos y otros componentes de la pared de las membranas bacterianas se unen a las células presentadoras de antígenos y dan lugar a una respuesta IL-12; ésta, a su vez, es fundamental para que los linfocitos Th-0 se diferencien en linfocitos del tipo Th-1. Las endotoxinas son ubicuas y forman parte del polvo de la casa. Se ha sugerido que las concentraciones de endotoxinas aumentan en los domicilios donde los animales viven dentro de las casas y, como ya hemos indicado anteriormente, cabe resaltar que varios estudios recientes han demostrado que las exposiciones tempranas a gatos y perros tienen un efecto protector sobre el desarrollo de la sensibilización¹⁶. Además, las concentraciones de endotoxinas es probable que sean mucho más elevadas en los países en vías de desarrollo, donde las aves y el ganado viven muy cerca de las casas.

En un estudio efectuado en Estados Unidos¹⁷ entre 61 niños de 9-24 meses de edad y un bajo nivel socioeconómico, que ya habían tenido 3 episodios de sibilancias, las concentraciones de endotoxina en el polvo de la casa se relacionaban inversamente con la sensibilización atópica. Además, se encontró una gran correlación entre los valores de endotoxinas y la producción de IFN- γ , lo que sugiere una estimulación del sistema inmunitario hacia las respuestas Th-1. Sin embargo, los lactantes enrolados en este estudio eran un grupo de alto riesgo, ya que habían tenido 3 episodios de sibilancias. Falta por ver si este efecto inhibitorio debido a la

exposición de endotoxinas de la casa se produce también en otros niños que no hayan tenido nunca sibilancias. No todos los trabajos están de acuerdo con estas conclusiones. En modelos animales se demuestra que cuando la exposición a los LPS tiene lugar antes de la sensibilización alérgica su efecto es protector, pero si tiene lugar cuando el animal está ya sensibilizado, puede desencadenar o exacerbar la respuesta inflamatoria. Esto podría explicar el hecho clínico del papel de los virus y las bacterias en la exacerbación del asma.

La exposición a LPS puede tener distintos orígenes y vías, ya que éstas las producen diversas bacterias patógenas (*Haemophilus* y *Salmonella* spp.) y comensales que colonizan el intestino (*Escherichia coli*). Se ha demostrado que los recién nacidos que presentan una colonización gastrointestinal por *Lactobacillus* y *Eubacteria* spp. desarrollan menos enfermedades atópicas durante su infancia que los otros niños¹⁸.

Superantígenos

Las bacterias grampositivas segregan unas enterotoxinas que poseen también un gran poder inmunomodulador ya que, a diferencia de los antígenos convencionales, son capaces de reconocer un determinado tipo de receptores de las células T que dan lugar a la estimulación hasta del 25% de las Th-0. Esta gran estimulación da lugar a la liberación de una gran cantidad de citocinas, seguida generalmente por la apoptosis de la mayoría de las células T. Hemos de tener en cuenta que un antígeno convencional reacciona con las células presentadoras de antígenos de tal manera que el número de células Th-0 activadas no llega al 0,1%. Por tanto, se comprende la denominación de superantígenos.

S. aureus es una de las mayores fuentes de este superantígeno bacteriano, cuya relación con la dermatitis atópica ha sido demostrada por el trabajo de Bunikowski et al¹⁹.

Tuberculosis

Parece evidente que *Mycobacterium tuberculosis* induce las respuestas inmunológicas Th-1. El trabajo de Shirakawa et al²⁰ demuestra que en los niños vacunados con BCG, una reacción tuberculínica (RT) positiva precedía una menor incidencia de asma, valores más bajos de IgE y perfiles de citocinas del tipo Th-1. En los niños japoneses de 12-13 años RT-positivos los síntomas de alergia y asma fueron sólo la mitad o una tercera parte de los que presentaron los niños vacunados con BCG pero RT-negativos, y que la remisión de los síntomas de atopia entre los 7 y 12 años de edad fue 6-9 veces más probable en los RT-positivos. Los RT-positivos tenían valores más bajos de IL-4, IL-10 y IL-13 y más altos de INF- γ .

Por otro lado, Von Mutius et al²¹ publicaron un trabajo multicéntrico e internacional realizado en 85 centros de 23 países sobre la prevalencia de síntomas de asma, rinitis y eccema en 235.477 niños de 13-14 años de edad y su relación con la tuberculosis, en el que en-

cuentran una relación inversa significativa, lo que al parecer indica que la exposición a *M. tuberculosis* reduce el riesgo de presentar asma.

Algunos estudios experimentales demuestran que los ratones infectados con vacuna BCG, que como sabemos contiene micobacterias atenuadas, produce una infección generalizada en dichos animales. Cuando esta vacunación se realiza antes de sensibilizar al animal frente a la ovoalbúmina, previene el desarrollo de respuestas mediadas por anticuerpos IgE/IgG1, tests cutáneos positivos e hiperrespuesta bronquial, lo que refleja una respuesta Th-1 en lugar de Th-2²². Se ha demostrado que este hecho tiene lugar a expensas del IFN- γ , aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce.

Si esta hipótesis es correcta, la reducción en la incidencia de tuberculosis en muchos países durante este siglo, puede haber contribuido al aumento en la prevalencia de asma y otras enfermedades atópicas.

Por consiguiente, hay una evidencia cada vez mayor, pero no absolutamente concluyente, que sustenta la "hipótesis de la higiene". Los argumentos más sólidos se basan en los trabajos efectuados en los niños que acuden a las guarderías y los que se refieren al mayor número de hermanos. En estos grupos se demuestra una reducción en el riesgo de presentar atopia o experimentar asma. Además, los estudios serológicos demuestran también que determinadas infecciones, como la hepatitis A y la causada por *T. gondii*, inhiben el desarrollo de respuestas inmunoalérgicas.

Los estudios epidemiológicos que intentan identificar si una infección concreta es perjudicial o beneficiosa pueden fracasar, ya que tal vez sea la carga total del estímulo microbiano la que actúe directamente sobre el sistema inmunológico en fase de maduración, desviándolo hacia respuestas Th-1. Sin embargo, los estudios epidemiológicos parecen ser más concluyentes para la atopia que para el asma.

La razón para esta aparente discrepancia puede ser doble. Primeramente, una susceptibilidad de los sujetos asmáticos para reaccionar frente a las infecciones virales con síntomas del tracto respiratorio inferior sugerirá una asociación causal positiva cuando, en realidad, una relación causal inversa es la explicación más probable. En segundo lugar, el momento de la exposición puede ser esencial para producir efectos perjudiciales o beneficiosos. La exposición durante los primeros meses de vida, antes de que haya aparecido el asma, puede ejercer efectos protectores, mientras que la infección más tardía puede desencadenar síntomas y exacerbar la enfermedad una vez establecida.

Según lo expuesto previamente, veamos qué tipo de infecciones respiratorias son capaces de promover, exacerbar o convertir en crónicos los síntomas del asma.

Infecciones respiratorias: ¿pueden promover, exacerbar o hacer crónico el asma?

La historia natural del asma puede estar condicionada por diferentes factores: alérgenos, agentes irritantes e infecciones que desencadenan una inflamación de las

pequeñas vías aéreas. La relación entre infección y asma está bien demostrada aunque, hasta el momento, de forma incompleta. En los años cincuenta esta asociación fue atribuida a una especial alergia bacteriana, pero en el momento actual está bien establecida la relación con una infección viral más que con una infección bacteriana. La relación entre virus y asma incluye desde aspectos epidemiológicos (asociación entre una virulosis y el inicio de la enfermedad asmática, entre bronquiolitis y asma subsecuente y entre las virasis y las exacerbaciones de asma) hasta mecanismos celulares que influyen en estos procesos²³.

El debate sobre la repercusión que tienen las infecciones, sobre todo las del virus respiratorio sincitial (VRS), así como la consecuente presencia en los niños de sibilancias, asma y atopia, ha puesto de manifiesto 2 posibles hipótesis: la primera afirmaría que las infecciones virales experimentadas en edades tempranas de la vida afectarían al desarrollo del pulmón o bien alterarían la regulación de la respuesta inmunitaria; la segunda señala que las infecciones respiratorias son más graves en los niños pequeños con una especial predisposición latente²⁴. En este último caso, las infecciones son meramente un indicador de una enfermedad silente, mientras que si las infecciones son un factor de riesgo, la primera hipótesis sería la correcta. No obstante, ambas son superponibles y no excluyentes entre sí. Es comprensible que una importante infección viral del tracto respiratorio inferior que se presenta en los niños pequeños con una cierta predisposición, puede contribuir al desarrollo de un enfermedad asmática o de otra anomalía respiratoria a largo plazo.

Múltiples estudios han constatado que más del 80% de los ataques de asma en los niños se acompañan de signos de una infección viral del tracto respiratorio o, por lo menos, del aislamiento de un virus respiratorio en las vías altas. Aunque el VRS y los rinovirus son, sin duda, los de mayor frecuencia, otros tipos de virus pueden actuar de la misma forma. Cualquier virus capaz de producir una infección respiratoria aguda también es capaz de desencadenar un ataque de asma²⁵. Este hecho pone de manifiesto la dificultad para diferenciar las sibilancias asociadas a una infección respiratoria en los niños pequeños de los ataques de asma asociados a virus en los niños algo mayores.

El estudio derivado de la relación entre el asma infantil y la presencia de infecciones, fundamentalmente las de origen viral, ha permitido, según Kimpen, establecer en el ámbito pediátrico por lo menos 4 tipos de síndromes que cursan con sibilancias:

1. Sibilancias asociadas con infecciones respiratorias en los niños pequeños.
2. Ataques de asma relacionados con la presencia de infecciones en niños mayores.
3. Episodios recurrentes de sibilancias tras haber experimentado una bronquiolitis.
4. Asma atópica.

El término de sibilancias asociadas con una infección respiratoria, aunque prácticamente se utiliza poco, se

corresponde clínicamente con la presencia en niños menores de 5-6 años de signos de obstrucción bronquial durante episodios de infección respiratoria causada por virus. No tienen historia familiar, elevación de la IgE o tests cutáneos positivos. Habitualmente, sus síntomas desaparecen alrededor de los 6 años de edad, y se les conoce como "sibiladores tempranos" (*early wheezers*).

Está bien establecido que las infecciones, fundamentalmente las de origen viral (VRS, influenza, parainfluenza, adenovirus y rinovirus) pueden desempeñar un papel importante no solamente en la patogenia del asma, sino también en el desencadenamiento de las exacerbaciones que estos pacientes presentan²⁶. Se puede confirmar que las infecciones pueden contribuir en la patogenia del asma, ya sea en función de las características de la inflamación que se desarrolla sobre la pared bronquial, o por los efectos sobre la respuesta inmunitaria que a largo plazo pueden ocasionar las infecciones presentadas en la infancia. En Estados Unidos se estima que más de un 6% de la población es asmática²⁷.

Infecciones como factores inductores de asma

Las infecciones, fundamentalmente virales, del tracto respiratorio actúan sobre el epitelio bronquial provocando un determinado tipo de lesión. En el caso del VRS se produce una amplia denudación del epitelio, y en otros casos, como ocurre con el rinovirus, la infección se asocia con una clara infiltración epitelial por eosinófilos y linfocitos; en la infección ocasionada por el virus influenza se produce una amplia necrosis. Esta penetración depende de la interacción de una serie de receptores específicos: adhesión intracelular (ICAM)-1 o lipoproteínas de baja densidad.

La pérdida de la integridad epitelial incrementa la permeabilidad y la exposición a agentes nocivos, lo que estimula la vía neural y favorece la broncoconstricción. Ambos efectos conllevan un aumento de la HRB inducida por la infección viral. La pérdida de integridad epitelial es probable que afecte a la secreción de óxido nítrico, agente que participa en la regulación del tono del músculo liso bronquial.

El epitelio bronquial es la mayor fuente de citocinas proinflamatorias que inducen las infecciones virales. Becker²⁸, en 1993, demostró la presencia de IL-8 liberada con rapidez en las primeras 24 h de la infección por VRS o rinovirus, mientras que otros mediadores —IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), RANTES (regulación y activación de células T normales expresadas y secretadas)²⁹, macrófagos inflamatorios (MIP)-1 α e IL-10 e IL-11— se han detectado después de la infección viral, lo que demuestra su acción como factores en la generación de inflamación eosinofílica, debido al papel de estas citocinas en la maduración del eosinófilo y en su movimiento celular.

El endotelio vascular y el epitelio de la vía respiratoria pueden también ser estimulados por citocinas inducidas por el virus, dirigidas a aumentar la adhesión celular, lo que facilita la infiltración por células inflamatorias.

Los linfocitos citotóxicos naturales (*natural killer*) y los CD8 segregan interferón- γ (IFN- γ), como respuesta

a la lisis de las células infectadas. Este hecho contribuye a aumentar la secreción de superóxido e histamina basófila, ambos factores relacionados con la inflamación de tipo alérgico.

Por el contrario, los CD4 aunque no son directamente citotóxicos para los virus, segregan citocinas críticas. Se ha demostrado que la secreción de IL-4 retrasa el *clearance viral*, en particular del VRS, lo que parece promover un perfil de citocinas dominantes TH2 de antígeno específico de células T y, por tanto, la infiltración eosinofílica.

El conocimiento de la acción individual de estas citocinas en las vías respiratorias bajas se incrementa constantemente. La IL-6 y el TNF- α tienen propiedades proinflamatorias, inducen una respuesta aguda y activan los linfocitos T y B. La IL-1 incrementa la adhesión de células inflamatorias al endotelio, lo que facilita su quimiotaxis. El TNF- β es una potente citocina antiviral. Se ha demostrado que la IL-6 estimula la respuesta inmunitaria mediada por IgA. La IL-11 parece tener un efecto directo sobre el músculo liso bronquial, lo que favorecería la inducción de broncospasmo.

Podríamos resumir esta cascada de acontecimientos con el siguiente razonamiento: la vía normal y deseable consistiría en que los virus infectan las células epiteliales, que son reconocidas por los linfocitos CD8, lo que provoca una citotoxicidad específica del virus; al mismo tiempo, las proteínas virales se procesan y presentan por los macrófagos alveolares a los linfocitos CD4, complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II), lo que da lugar a una producción y liberación de citocinas Th1, seguidas de una producción de IgG específica del virus y de una respuesta de memoria benéfica frente a nuevas infecciones; además, el INF- γ producido por la línea CD8 inhibe el inicio de una vía de producción de citocinas a partir de Th2²⁵.

Este esquema puede presentar alteraciones, cuyo resultado final es un perfil de citocinas Th2 con la activación de eosinófilos y basófilos y la producción de IgE específica de VRS, junto a la producción de IgG y citotoxicidad específicas de VRS.

Virus respiratorio sincitial

El VRS está constituido por un total de 10 proteínas; 2 de ellas se asocian con su envoltura y son muy importantes en el desarrollo de la inmunidad protectora frente a dicho virus: la proteína G relacionada con la adhesión del propio virus y la proteína F de fusión.

La infección por el VRS es muy frecuente en niños menores de 2 años de edad, afecta al 50-65% de los niños durante el primer año de vida y se estima que a los 3 años de edad el 100% de los niños ha tenido contacto con el VRS por lo que hay evidencias de que dicha infección desempeña un papel evidente en la patogenia del asma. La combinación de este elemento externo en ciertas etapas de la vida con factores inherentes al huésped puede alterar o aumentar la predisposición a experimentar asma³⁰. En 1989, Sly puso ya de manifiesto que los niños ingresados en el hospital por bronquiolitis en el primer año de vida presentaban una mayor prevalencia

de asma que el grupo control; sin embargo, otros grupos de estudio, como el de Martínez et al³¹, no han demostrado este hecho y proponen otras teorías para explicar la presencia de sibilancias en los niños pequeños.

Otros estudios sugieren la posibilidad de que la atopia se manifieste también después de la infección por el VRS en el primer año de vida y desaparezca posteriormente. El aumento de IgE específica para el VRS, en niños con sibilancias después de la infección por el VRS, no se considera una propiedad única de este virus. La infección por el VRS causa una hiperreactividad bronquial, pero su duración y persistencia subyacente pueden estar relacionadas con otros factores independientes de la infección, como es la atopia. La relación entre la infección y el desarrollo de asma puede depender de la gravedad de la infección y del momento en que ésta ocurre.

Infecciones en las exacerbaciones del asma

La introducción de la determinación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la infección viral ha permitido establecer, por un lado, una clara correlación indirecta entre la variación estacional de episodios de sibilancias en niños y los aumentos en la identificación del virus. Por otro lado, se ha demostrado una correlación directa que implica la infección viral en los ataques de asma con un aumento de la detección del virus en dichos pacientes. Se han detectado los virus entre el 10 y el 85% de las exacerbaciones en los niños, y entre un 10 y un 40% en los adultos. Mientras que la detección en pacientes asintomáticos ha sido solamente del 3-12%²³. En la mayoría de los estudios los virus implicados han sido rinovirus, VRS y parainfluenza.

Los mecanismos que explican la interacción entre los virus y la exacerbación no están todavía muy claros. Se cree que se produce una sinergia entre 2 tipos de acción: *a)* el incremento que el virus ocasiona en la sensibilidad de la vía respiratoria frente a diversos factores, como la exposición a alérgenos, y *b)* una inflamación preexistente de la vía respiratoria puede interferir la respuesta frente al virus, lo que incrementaría el daño que éste ocasiona por sí mismo.

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que el 40-50% de los niños que han presentado una infección viral, fundamentalmente una bronquiolitis por el VRS, presentan a partir de dicho momento una evidente recurrencia de sus problemas respiratorios, que cursan con sibilancias, una HRB persistente y anomalías en su función pulmonar. Un subgrupo de estos niños desarrollan marcadores de inflamación alérgica durante los períodos de sibilancias antes de los 3 años de edad, y son probablemente los que desarrollan sibilancias persistentes, independientemente de la presencia de una infección viral.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la relación entre estos factores²⁵:

1. Inmadurez del sistema inmunitario que coincide con la primera infección, lo que ocasionaría una recuperación menor.

2. Factores de tipo genético, que podrían provocar que algunos pacientes fueran más proclives a presentar formas graves de infección por el VRS.

3. Diferentes subgrupos virales, que podrían correlacionarse con sibilancias recurrentes.

4. Una respuesta inmunitaria inadecuada durante la infección inicial por el VRS, que podría provocar una enfermedad de mayor gravedad y la presencia o ausencia de episodios recurrentes de sibilancias.

Experimentalmente, se han detectado otros tipos de virus, como el rinovirus, cuya presencia incrementa la población linfocitaria en la submucosa, junto a un aumento de los eosinófilos. Estos cambios persisten en el período de recuperación y se correlacionan con la presencia de IL-8 liberada de forma constante por las células epiteliales después de la infección, independientemente de la replicación viral. Estos hallazgos se relacionan funcionalmente con un aumento de la HRB medida por un test de metacolina, posteriormente a la infección experimental por rinovirus.

En el año 1974, Minor³² publicó un estudio efectuado sobre 16 niños de edades comprendidas entre los 3 y los 11 años, que habían presentado en el año anterior por lo menos 4 ataques de asma relacionados con una infección respiratoria. Se efectuó un seguimiento de los pacientes durante el invierno siguiente (8 meses) y se confirmaron un total de 61 ataques asmáticos para el mismo grupo de pacientes, de los cuales el 69% coincidió con una infección respiratoria. Se demostró un cultivo viral positivo en el 24% de los 61 episodios (casi el 40%), y la presencia de un rinovirus en el 63%.

Duft, en su estudio realizado en niños de 2 meses a 16 años de edad, atendidos en la Unidad de Urgencias de la Universidad de Virginia (Estados Unidos) por un ataque de asma, demostraron por cultivos e inmunofluorescencia la presencia de un virus patógeno en el 70% de los niños menores de 2 años (sobre todo VRS), frente a un 30% de los niños mayores de 2 años (predominantemente rinovirus). En los menores de 2 años coincidían otros factores, como la exposición pasiva al tabaco y, aunque en los mayores la sensibilización frente a alérgenos inhalados era importante, los virus seguían manteniendo su papel.

Los estudios publicados por Johnston et al³³ en 1995 y 1996, en 108 niños mayores con historia de sibilancias, revelaron que el 85% tenían un virus detectable en sus vías respiratorias analizados por PCR, para los genomas virales comunes en el momento de un episodio agudo de asma, demostrada por el descenso de sus cifras de flujo espiratorio máximo. El 66% se correspondía con un rinovirus. La relación entre el motivo del ingreso hospitalario por asma y el aislamiento del virus sugería una etiología común.

Por lo que respecta a los adultos, hay pocos datos que apoyen la asociación entre el VRS y las exacerbaciones de su asma, aunque sí se ha demostrado una estrecha relación con la presencia de otros virus, fundamentalmente los rinovirus y, más ocasionalmente, los coronavirus.

De estos estudios^{34,35} se deduce que aunque el rinovirus es predominante en las vías respiratorias altas, también puede afectar las células epiteliales del tracto respiratorio inferior, y estimular potencialmente la producción de un gran número de mediadores de inflamación: IL-1-6- y 8, RANTES, GM-CSF, factor de crecimiento GRO- γ , moléculas de adhesión ICAM-1 y TNF- γ .

Los mecanismos de actuación de los rinovirus incluyen, entre otros factores, su acción distal sobre las células inflamatorias, el aumento de la hiperrespuesta bronquial, la participación en la liberación de mediadores alérgicos y la inflamación resultante de la infección.

Infecciones en la cronificación del asma

La infección por *Chlamydia pneumoniae* se ha asociado en varios estudios con la cronificación del asma. En los niños, la infección por *C. pneumoniae*³⁶ se ha demostrado en el estudio efectuado por Cunningham en 108 niños de 9 a 11 años afectados de asma y seguidos durante 13 meses. Se llegaron a contabilizar un total de 292 episodios de asma. La presencia de infección se investigó por PCR y por la determinación de IgA específica por inmunoanálisis. La detección de *C. pneumoniae* fue similar tanto en los pacientes sintomáticos como en los asintomáticos (el 23 y el 28%, respectivamente). Los pacientes que presentaron múltiples episodios tendían a mantener la PCR positiva para el germen, lo que sugiere una infección crónica ($p < 0,02$). La determinación de anticuerpos específicos de IgA fue más de 7 veces superior en los pacientes que tuvieron más de 4 episodios, respecto a los individuos control ($p < 0,02$). La infección crónica por *C. pneumoniae* se asocia con la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas.

El estudio efectuado en adultos por Gencay³⁷ puso de manifiesto que la infección crónica por *C. pneumoniae* detectada serológicamente era más frecuente en los pacientes con asma (18%) que en los sujetos de un grupo control (3%), lo cual relaciona la infección crónica con la presencia de asma. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con asma crónica se benefician de un tratamiento de la infección por *C. pneumoniae*.

El *Mycoplasma pneumoniae* es un germen cuya presencia también ha sido asociada con el asma crónica del adulto³⁸, pero en niños esta relación no parece estar tan claramente demostrada.

Como resumen a todo lo expuesto, podríamos convenir, tal y como propone Kimpen, que el asma y las infecciones por virus están ligados en un intrincado camino. Aunque los datos epidemiológicos son evidentes, los mecanismos de actuación involucrados son poco claros. Las nuevas aportaciones respecto a estos complicados mecanismos no sólo contribuirán a aumentar el entendimiento de la patogenia de la infección viral respiratoria, sino que probablemente en el futuro puedan contribuir al desarrollo en la inmunoterapia en el asma, mediante vacunas que estimulen los Th1 en conjunción con sustancias inhibitoras de los Th2 del tipo de citocinas antiinflamatorias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nja F, Roksund OD, Svidal B, Instad W, Carlsen KH. Asthma and allergy among schoolchildren in a mountainous, dry, non-polluted area in Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:40-8.
2. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The international study of asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
3. Von Mutius E, Martínez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:358-64.
4. Braback L, Breborowicz A, Julge K, Knutsson A, Riikjarv MA, Vasar M, et al. Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitisation in the Baltic area. *Arch Dis Child* 1995;72:487-93.
5. Von Mutius E. The influence of birth order on the expression of atopy in families: a gene-environment interaction? *Clin Exp Allergy* 1998;28:1480-6.
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
7. Prescott SL, Macaubas C, Smallcombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196-200.
8. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev Immunol* 1998;16:137-61.
9. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
10. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrignol L, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
11. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
12. Alm JS, Swartz J, Lija G, Sheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an antroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-8.
13. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356:1392-7.
14. Braun Fahrlander C, Gassner M, Grize L, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitisation in farmer's children and their parents living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss study on childhood allergy and respiratory symptoms with respect to air pollution. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
15. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, Von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
16. Hesselmar B, Aberg N, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat and dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611-7.
17. Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-3.
18. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
19. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *S. aureus* -derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:119-24.
20. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 1997;275:77-9.
21. Von Mutius E, Pearce N, Beasley, et al. Intrnational patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax* 2000;55:449-53.
22. Herz U, Gerhold K, Gruber C, et al. BCG infection suppresses allergic sensitisation and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:867-74.
23. Papi A, Message SD, Papadopoulos NG, Casolari P, Ciaccia A, Jhonston SL. Respiratory viruses and asthma. *Eur Respir Mon* 2003;8:223-38.
24. Von Mutius E, Sears. Risk factors for development of asthma. *Eur respir Mon* 2003;8:57-73.
25. Kimpen JL. Viral infections and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:108S-112S.
26. Avila PC. Interactions between allergic inflammation and respiratory viral infections. *Ann Allergy Clin Immunol* 2000;106:829-31.
27. Asthma and Allergy Fundation of America. Asthma facts [consultado 17/09/2001]. Disponible en: <http://www.aafa.org>
28. Becker S, Koren HS, Henke DC. Interleukin-8 expresión in normal nasal epithelium and its modulation by infection with respiratory syncytial virus and citokines tumor necrosis factor, interleukin-8 and interleukin-6. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8:20-9.
29. Teran LM, Seminario MC, Shute JK, Papi A, Compton SJ, Low JL, et al. RANTES. Macophage-inhibitory protein 1 alpha and the eosinophil product major basic protein are released into upper respiratory secretions during virus -induced asthma exacerbations in children. *J Infect Dis* 1999;179:677-81.
30. Mejias A, Ramilo O. Asma y virus respiratorio sincitial: ¿mito o realidad? *An Esp Pediatr* 2002;57:199-204.
31. Martínez FD, Wrigth AL, Taussig LM, Holberg CJ, Hlonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first 6 years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
32. Minor TE, Dick EC, DeMeo AN. Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. *J Am Med Assoc* 1974;227:292-8.
33. Johnston SL, Patemore 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 years old children. *BMJ* 1995;310:1225-9.
34. Scott L, Osur MD. Viral respiratory infections in association with asthma and sinusitis: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:553-60.
35. Griego SD, Weston CB, Adamms JL. Role of p-38 mitogen-activated protein kinase in rhinovirus-induced cytokines production by bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2000;165:5211-20.
36. Cunningham AF, Johnston SL, Julius SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998;11:345-9.
37. Mesut G, Jochen J, Rudiger, Tamm M, Soler M, Perruchoud AP, Roth M. Increased frequency of *Chlamydia pneumoniae* antibodies in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1097-100.
38. Kraft MG, Casell H, Henson JE, Watson H, Willanson J, Marmion BP, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:998-1001.