

## Protocolos de Patología respiratoria

### Infecciones y asma. Relaciones y controversias

F. ÁLVAREZ CARO\*, F. ÁLVAREZ BERCIANO\*\*

\*Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo. \*\*Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés

#### INTRODUCCIÓN

El asma es un proceso inflamatorio de las vías aéreas complejo y de origen multifactorial. Aunque en la infancia la causa más común es con mucho la alergia, en un mismo paciente, los diversos factores inductores y desencadenantes se combinan entre sí en diversa medida para originar el síndrome asmático.

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha indican que el número de factores que participan en la patogenia del asma, es muy amplio y dependen tanto del huésped (factores genéticos) como del medio ambiente (agentes ocupacionales, exposición a contaminantes, irritantes o infecciones del tracto respiratorio).

De entre todos estos, las infecciones del tracto respiratorio tienen un doble interés, teórico y práctico. Teórico, puesto que plantean la posibilidad de que exista un asma de naturaleza infecciosa, algo que durante mucho tiempo se ha venido negando. Práctico, puesto que de ser así, es obvio que permitirá ampliar las alternativas terapéuticas en determinadas circunstancias.

Si se tiene en cuenta la elevada prevalencia de asma en la infancia (del 10 al 15% de la población infantil) y la alta tasa de infecciones respiratorias en los primeros años de vida (de 8 a 10 infecciones por año), se comprende la magnitud del problema y el impacto de esta relación<sup>(1)</sup>.

No obstante, el papel que juegan las infecciones respiratorias en el asma y la atopia, es en el momento actual una

gran paradoja, cualquiera que sea el análisis que de esa relación se haga.

Cuando se analiza la responsabilidad de las infecciones como agentes causales de exacerbaciones agudas de sibilancias en niños con asma establecido, la información disponible actualmente parece bastante clara a favor de tal relación, siendo este un hecho claramente demostrado al menos para los rinovirus (RV) y otros agentes virales.

Cuando se analiza esta relación a más largo plazo, en el sentido de que las infecciones pudieran originar cambios inmunológicos que favorecieran respuestas atópicas ulteriores y de asma en sujetos no asmáticos, las evidencias no son tan claras, y aunque en este sentido se han implicado algunos agentes como el virus sincitial respiratorio (VSR) en determinados casos, se requiere más información al respecto.

Finalmente, cuando se considera el posible papel de las infecciones como protectoras del desarrollo ulterior de asma y atopia, existe en el momento actual una creciente especulación más o menos evidente de que las infecciones en etapas precoces de la vida pueden proteger del desarrollo ulterior de asma.

Se revisará en primer lugar el papel de las infecciones respiratorias como desencadenantes o favorecedoras de las reacciones asmáticas y posteriormente se hará un análisis de las evidencias, al parecer crecientes, del posible papel protector de las infecciones en las primeras etapas de la vida sobre el desarrollo posterior de asma.

*Correspondencia:* Francisco Álvarez Berciano. Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. C/Camino de Heros, 4. 33400 Avilés. Asturias. *Correo electrónico:* faberciano@yahoo.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

## INFECCIONES BACTERIANAS Y ASMA

En la actualidad hay pocos datos para sugerir que las infecciones respiratorias bacterianas puedan influir sobre los síntomas de asma. Los estudios de análisis bacteriológico de exudado traqueal, revelan que el aislamiento bacteriano es bajo y no difiere entre los asmáticos y los testigos, y además en los primeros no se correlaciona con enfermedad clínica, es decir, con las agudizaciones de asma<sup>(2)</sup>.

Aunque hay publicaciones en adultos, algunas relativamente recientes<sup>(3)</sup>, que relacionan las infecciones respiratorias bacterianas con las exacerbaciones de asma, la mayoría están basadas en la experiencia personal de los autores que indican mejoría del asma tras el tratamiento de la infección bacteriana, faltando estudios clínicos controlados que demuestren tal asociación.

Asimismo, los datos que enlazan la infección bacteriana de los senos paranasales y el asma, son principalmente de asociación, sin que hasta el momento se haya probado relación de causalidad. Diversos estudios tanto en niños como en adultos revelan mejoría de los síntomas clínicos y espirométricos del asma después del tratamiento de la infección sinusal concomitante<sup>(4-6)</sup>, y aunque estas observaciones son interesantes, hay que tener en cuenta que todos ellos fueron estudios clínicos no controlados.

Por tanto, a diferencia de lo que sucede con los virus, se ignora si las infecciones bacterianas, y especialmente las sinusales pueden precipitar exacerbaciones agudas de asma en individuos atópicos. Caso de ser así, se ignoran también los mecanismos por los cuales la infección sinusal produciría el agravamiento sintomático; estos mecanismos podrían incluir: siembra bacteriana desde el tracto respiratorio alto por goteo postnasal, activación del reflejo nasosinobronquial o aumento del bloqueo beta-adrenérgico inducido por la infección<sup>(1)</sup>.

Las evidencias para apoyar cada uno de estos mecanismos propuestos son relativamente débiles, desconociéndose actualmente si la sinusitis es una causa de asma o simplemente una asociación que representaría la existencia de alteraciones inflamatorias en diferentes partes de la vía aérea originadas por el mismo proceso fundamental. Son necesarios estudios prospectivos controlados para aclarar el significado de tal relación.

Dentro de las bacterias, se han estudiado más en los últimos años las relaciones entre el asma y la infección por

Mycoplasma o Chlamydia. Dichos agentes bacterianos, al igual que los virus se comportan como patógenos intracelulares obligados, capaces de inducir respuestas inmunológicas similares a los virus y capaces de sobrevivir largo tiempo en el interior de las células pudiendo producir infecciones crónicas que dependen de los mecanismos inmunitarios del huésped así como daño inmunopatológico (o inflamatorio) en los órganos diana.

Las evidencias que sustentan las relaciones entre el asma y la infección por estos agentes, son menos claras que para los virus, pero desde luego más numerosas y de más consistencia que las que sustentan el asma bacteriano, y se basan en su identificación mediante serología, cultivo o PCR en asmáticos con mayor frecuencia que en controles.

Con respecto a *Mycoplasma pneumoniae*, diversos estudios apuntan la posibilidad de que este agente pueda ser responsable de algunas exacerbaciones agudas en individuos asmáticos<sup>(7-10)</sup> y de aumentar el grado de hiperreactividad bronquial (11), siendo más discutible que pueda originar respuestas asmáticas recurrentes en sujetos previamente sanos, aunque ello podría ser posible en individuos de riesgo atópico<sup>(12,13)</sup>.

Por lo que respecta a la infección por *Chlamydia pneumoniae* (Cp), existen también datos que orientan a pensar que este agente es el responsable de un determinado número de exacerbaciones de asma tanto en niños<sup>(14)</sup> como en adultos<sup>(15,16)</sup>, al ser identificado en ellos con una frecuencia significativamente mayor que en los controles.

Un meta-análisis de los artículos publicados en 14 años (entre enero de 1985 y Marzo de 1999) sobre enfermedad pulmonar obstructiva e infección por *Chlamydia pneumoniae*<sup>(17)</sup> revela que de 18 estudios epidemiológicos controlados (unos 4000 casos/control), 15 muestran una asociación significativa entre asma e infección por Cp detectada por PCR, cultivo o serología.

Por tanto, a la vista de las evidencias actuales, cabe afirmar que algunas exacerbaciones de asma pueden ser originadas por infección por Cp. Lo que falta por aclarar es la importancia numérica de éstas y el significado a medio y largo plazo de la colonización por este germen en el paciente asmático.

Más problemático resulta implicar a este agente en la génesis de "nuevos asmás", es decir, en la aparición de respuestas asmáticas ulteriores en sujetos previamente sanos, hecho que igualmente ha sido apuntado por algunos autores<sup>(18-20)</sup>.

Finalmente, otro de los fundamentos sobre los que se sustenta la relación asma-infección chlamydiales es la respuesta a la terapéutica antibiótica. Aunque existen algunos trabajos que señalan mejoría o desaparición de los síntomas clínicos de asma tras el tratamiento con macrólidos tanto en niños como en adultos colonizados por este agente<sup>(18,19)</sup>, todos fueron estudios abiertos, no controlados con placebo ni doble ciego, por lo que no pueden considerarse definitivos.

No obstante, por los datos disponibles parece bastante razonable defender la existencia de un "asma chlamydiales", o inducido por chlamydias, especialmente en los casos de asma severo y de infección crónica por este agente.

### INFECCIONES VÍRICAS Y ASMA

Los efectos de las infecciones víricas respiratorias sobre el asma son dependientes de la edad y posiblemente también del virus. No sólo son la causa más común de sibilancias o exacerbaciones sintomáticas en pacientes con asma preexistente sino que pueden tener también una importante influencia sobre el desarrollo de asma.

El papel de los virus como desencadenantes de exacerbaciones asmáticas, es en el momento actual un hecho bastante bien documentado, siendo la causa más importante de incremento de los síntomas asmáticos en niños y adultos con asma preexistente<sup>(21-24)</sup>.

Esta asociación fue demostrada por primera vez hace ya algunos años mediante la detección de virus durante los episodios agudos de sibilancias por estudios serológicos o de cultivo viral<sup>(25)</sup>. No obstante, muchos virus, y los RV especialmente, son difíciles de detectar mediante los métodos virológicos estándar, por lo que los estudios iniciales, con una tasa de detección viral en torno al 20-30% subestimaban el impacto real de las infecciones respiratorias sobre las exacerbaciones de asma. Con la introducción de técnicas de identificación más sensibles como la transcripción inversa por reacción en cadena polimerasa para la amplificación del genoma viral (RT-PCR), se ha establecido mejor la importancia que tienen estos agentes como causa de agudizaciones de asma.

Empleando la RT-PCR junto con las técnicas estándar de identificación viral, algunos autores aíslan virus en casi el 50% de las agudizaciones asmáticas en adultos<sup>(26)</sup> y hasta en el 85% de las exacerbaciones asmáticas en niños<sup>(26)</sup>.

En la mayoría de los estudios, el virus más comúnmente identificado, tanto en niños como en adultos es el RV

seguido de coronavirus, influenza, parainfluenza, VSR y otros. Recientemente otro de los miembros de la familia paramixoviridae además del VSR, los metapneumovirus, han sido implicados como patógenos causantes de infecciones respiratorias con sibilancias, en especial en los niños de menor edad<sup>(20-31)</sup>.

Al analizar la distribución por edades, la mayoría de los estudios encuentran que el agente viral más común asociado a sibilancias en niños mayores de 2 años es el RV, mientras que en menores de esa edad lo es el VSR y más recientemente los metapneumovirus<sup>(27,33,34)</sup>.

Otros estudios epidemiológicos revelan que los patrones de distribución estacional de infecciones virales se correlacionan con las admisiones hospitalarias por crisis de asma en niños<sup>(35)</sup>.

Además de los estudios epidemiológicos, existen evidencias clínicas que sustentan la relación entre infecciones virales y exacerbaciones de asma. Un estudio muy significativo es el de Duff y cols.<sup>(21)</sup> que siguieron una cohorte de niños que presentaron episodios agudos de sibilancias; los niños mayores de 2 años con sibilancias tuvieron mayor probabilidad de tener alergia respiratoria (OR=4,5) o de tener infección viral confirmada (OR=3,7) que los niños sin sibilancias. Los niños de mayor riesgo para las sibilancias fueron aquellos que tenían ambos supuestos, alergia respiratoria e infección viral (OR=10,8), lo que pone de manifiesto que las infecciones virales y las alergias respiratorias tienen efectos sinérgicos y que la coexistencia de ambas aumenta la probabilidad de sibilancias.

Por tanto, los estudios clínicos y epidemiológicos indican que las infecciones virales frecuentemente causan aumento de la obstrucción de las vías aéreas en los pacientes con asma.

Una cuestión a considerar es si causan agudizaciones de asma directamente, es decir, infectando las vías aéreas inferiores, o bien a través de mecanismos alternativos indirectos desde las vías aéreas superiores. Las evidencias de los estudios disponibles parecen abogar por el primero de los mecanismos, es decir, que los RV y otros virus colonizan las vías aéreas inferiores y originan inflamación bronquial que contribuye a las exacerbaciones de asma<sup>(36,37)</sup>.

Los posibles mecanismos de actuación de los virus como inductores de exacerbaciones asmáticas que hasta el momen-

to han sido identificados se recogen en la Tabla I<sup>(38)</sup>. Existen evidencias proporcionadas por los diversos estudios que avalan cada uno de los mecanismos propuestos.

Los estudios realizados tanto en humanos como en animales y tanto en infecciones adquiridas por vía natural como en las inducidas experimentalmente con RV16, demuestran claramente que las infecciones virales aumentan la hiperreactividad de las vías aéreas, aunque este efecto está condicionado en gran medida por las características del huésped y por las del virus, de modo que los sujetos con mayor carga atópica o con mayor afectación funcional (valores más bajos de FEV1) son los que presentan mayor hiperrespuesta de la vía aérea durante la infección viral<sup>(39-41)</sup>, mientras que los RV, en especial el serotipo 16, parecen tener mayor efecto sobre la reactividad de la vía aérea que las infecciones por otros virus<sup>(31)</sup>. Esta hiperreactividad puede persistir entre 2 y 7 semanas tras la infección viral<sup>(41)</sup>.

Asimismo existen evidencias experimentales de que las infecciones virales causan broncoconstricción y aumentan la respuesta de las vías aéreas posiblemente al menos a través de 3 mecanismos diferentes:

- Estimulación colinérgica determinada por el bloqueo de los receptores muscarínicos inhibidores M2<sup>(42,43)</sup>.
- Estimulación de la liberación de neuropéptidos broncoconstrictores (neurokinina A y sustancia P) por parte de las fibras sensoriales C<sup>(44,45)</sup>.
- Interfiriendo la función reguladora del sistema inhibidor no adrenérgico no colinérgico, el cual produce un potente broncodilatador que es el óxido nítrico<sup>(46)</sup>.

Finalmente, y dado que los virus pueden causar inflamación y daño celular en individuos sanos, es razonable asumir que puedan aumentar la inflamación en las vías aéreas previamente inflamadas como sucede en los asmáticos, máxime si se tiene en cuenta, como se ha demostrado recientemente, la disminuida capacidad de las células epiteliales de los asmáticos para eliminar los rinovirus<sup>(47-50)</sup>.

Los mecanismos por los que las infecciones virales, especialmente por RV, aumentan la inflamación de la vía aérea no están completamente establecidos, pero no necesariamente deben implicar una extensa destrucción del epitelio bronquial dado el escaso efecto citopático del virus<sup>(38)</sup>. En efecto, a diferencia de otros virus como VSR o influenza que causan daño citopático sobre el epitelio respiratorio con la consiguiente afectación funcional de la vía aérea, los rino-

**TABLA I.** MECANISMOS POTENCIALES DE SIBILANCIAS Y ASMA INDUCIDA POR VIRUS.

1.	Aumento de la HRB
2.	Alteración de los mecanismos de control neural <ul style="list-style-type: none"> <li>* Estimulación colinérgica</li> <li>* Estimulación de fibras C sensoriales</li> <li>* Inhibición del sistema NANC</li> </ul>
3.	Cambios en la geometría de las vías aéreas <ul style="list-style-type: none"> <li>* Edema de la mucosa</li> <li>* Hipersecreción mucosa</li> <li>* Detritus celulares en el lumen</li> </ul>
4.	Aumento de la inflamación de la vía aérea <ul style="list-style-type: none"> <li>* Potenciación de respuestas inmunes inespecíficas (células epiteliales y endoteliales, granulocitos, macrófagos y monocitos)</li> <li>* Potenciación de respuestas de células T</li> </ul>

HRB: Hiperreactividad bronquial; NANC: no adrenérgico no colinérgico

virus no dañan el epitelio, pero sí estimulan la secreción por las células epiteliales de una amplia gama de citoquinas y quimoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-6, IL-8, IL-11, RANTES y factor estimulador de las colonias granulocito-macrófago (GM-CSF)<sup>(49,51)</sup>.

Por todo ello cabe inferir que es la respuesta inmune frente a la infección viral la responsable de ese aumento de la inflamación y de la exacerbación del asma. Esta activación inmune incluye una respuesta precoz no específica mediada por células epiteliales y endoteliales, granulocitos y células mononucleares así como una respuesta adaptativa mediada por linfocitos T<sup>(38,51,52)</sup>.

Por tanto, existe actualmente evidencia de que la respuesta inmune frente a las infecciones virales, aunque favorece la eliminación del virus de las vías aéreas, también contribuye a la obstrucción de las mismas y al agravamiento de los síntomas respiratorios en asmáticos.

Los datos actualmente disponibles sugieren que las infecciones virales, además de afectar a los mecanismos de control neural de la vía aérea, activan diversas células que causan edema inflamatorio, obstrucción e hiperrespuesta bronquial. Este proceso, puede determinar la aparición de cambios más o menos persistentes en la función de la vía aérea durante y tras la infección viral.

En relación con la posibilidad de que las infecciones virales puedan aumentar el riesgo de desarrollo de asma, hay

un viejo debate sobre si estas infecciones en edades tempranas de la vida pueden causar aumento de la capacidad de respuesta de las vías aéreas y favorecer el desarrollo de asma o si son los factores genéticos quienes determinan una predisposición individual al asma y a la hiperrespuesta de las vías aéreas frente a los diversos desencadenantes incluida la infección viral.

Actualmente existe evidencia epidemiológica creciente de la relación entre el padecimiento de bronquiolitis por el VSR en edades precoces de la vida y el riesgo de presentar sibilancias recurrentes en edades posteriores, siendo este mayor en aquellos casos en los que existe historia familiar atópica<sup>(53,54)</sup>. Asimismo, el riesgo relativo de sibilancias recurrentes tras bronquiolitis es mayor durante la primera infancia, para dejar de ser significativo a los 13 años de edad, salvo en los casos con factores de riesgo alérgico<sup>(55)</sup>.

Evidencias adicionales de la relación entre bronquiolitis y asma son proporcionadas por los estudios que demuestran aumento de la hiperreactividad bronquial inespecífica en niños tras varios años después del padecimiento de bronquiolitis<sup>(56,57,58)</sup> y aumento de la IgE sérica total<sup>(59)</sup> y de la IgE específica frente al VSR en secreciones nasales<sup>(60)</sup>.

Por otra parte, existen similitudes y puntos de coincidencia entre los mecanismos inmunológicos que sustentan las sibilancias inducidas por la infección viral, en especial por el VSR y el asma. Así, se han demostrado niveles aumentados de leucotrieno C4 (uno de los mediadores más importantes en las reacciones alérgicas) en secreciones del tracto respiratorio de niños con sibilancias durante la infección por VSR<sup>(61)</sup>, hallazgo que sugiere que el reclutamiento y activación eosinofílica ocurre en la infección por VSR al igual que en la inflamación alérgica.

Además, las células epiteliales infectadas por el VSR y otros virus, liberan numerosas citoquinas y quimoquinas que atraen macrófagos, linfocitos T y eosinófilos en la vía aérea. Las células epiteliales y otras células inflamatorias también liberan mediadores tales como la histamina, trip-tasa, prostaglandinas y leucotrienos similares a los que se liberan durante la exposición alérgica. La única diferencia en esa respuesta inmune es que la infección viral induce una respuesta TH1 con predominio de IFN-gamma y supresión de IL-4, mientras que en el asma por alérgenos se produce una respuesta TH2 con predominio de IL-4 y menor inducción de IFN-gamma<sup>(62)</sup>.

Algunos autores señalan que las infecciones virales respiratorias por VSR, rinovirus y metapneumovirus pueden contribuir a la aparición de sensibilizaciones alérgicas ulteriores y al desarrollo de asma a través de diversos mecanismos que incluirían el aumento de la permeabilidad de la mucosa para los aeroalérgenos y el reclutamiento de células dendríticas en el epitelio respiratorio durante la infección viral<sup>(63,64)</sup>.

No obstante, aunque se ha sugerido que algunas infecciones virales, especialmente por VSR podrían crear una respuesta TH2 persistente que favoreciera respuestas alérgicas ulteriores<sup>(65)</sup>, hasta el momento actual no existe evidencia convincente de que la infección viral pueda cambiar este tipo de respuesta<sup>(62)</sup>. Por tanto, los niños que tendrían mayores probabilidades de desarrollar sibilancias persistentes tras la infección viral, serían precisamente aquellos que ya tuvieran una tendencia genéticamente determinada hacia respuestas TH2. Este hecho está más en consonancia con los estudios epidemiológicos que indican que el riesgo de desarrollar sibilancias persistentes tras la infección viral es mayor en niños con antecedentes alérgicos familiares y elevación previa de la IgE sérica, es decir, en niños con predisposición atópica<sup>(66)</sup>.

Aunque es bastante claro que las infecciones virales pueden exacerbar el asma preexistente produciendo agudizaciones sintomáticas, y en algunos casos podrían favorecer el desarrollo de asma, existen nuevos datos epidemiológicos que sugieren que algunas infecciones virales y posiblemente bacterianas pueden ser protectoras del riesgo de desarrollo de fenotipo alérgico.

Fue Strachan<sup>(67)</sup> el primero que observó que la frecuencia de enfermedades alérgicas como eccema o fiebre del heno estaba relacionada con el tamaño familiar y que la incidencia disminuía con el número creciente de hermanos mayores. Asimismo, otros autores han demostrado que la reactividad cutánea frente a alérgenos convencionales disminuía con el número creciente de hermanos<sup>(68)</sup>.

Existen evidencias epidemiológicas de que en las familias numerosas existe un riesgo reducido de asma, lo que ha llevado a suponer que los niños que tienen hermanos mayores y por tanto mayor riesgo de tener infecciones, tienen menor probabilidad de desarrollar atopia y asma ulteriormente.

Un estudio muy interesante fue el llevado a cabo por Alm y cols.<sup>(69)</sup> en Suecia en familias con hábitos antroposóficos. La antroposofía es una filosofía de hábitos de vida que propugna entre otras cosas el uso restrictivo de antibióticos,

la ausencia de vacunaciones y dieta alimentaria rica en lactobacillus vivos que favorecen el desarrollo de flora bífida intestinal. Pues bien, estos autores encuentran que los niños procedentes de estas familias tienen una prevalencia de atopia significativamente menor que los controles con un riesgo relativo muy bajo (OR: 0,62) para el padecimiento de enfermedades alérgicas.

Por tanto, la evidencia epidemiológica parece indicar que el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas y asma está influenciado por la oportunidad de contagiarse con determinadas infecciones víricas o bacterianas.

Estas observaciones han llevado a algunos autores<sup>(70,71)</sup> a proponer el apasionante concepto de que las infecciones en la infancia temprana pueden proteger del desarrollo de asma ulterior. Es lo que se ha venido a denominar “hipótesis higiénica”, de modo que la mayor exposición que estos niños tendrían frente a los agentes infecciosos víricos o bacterianos condicionada por el tamaño y características sociales e higiénicas de la familia, edad materna, paridad u otros factores, favorecería la diferenciación del sistema inmune en un determinado sentido, protector del desarrollo de atopia.

Algunos autores han proporcionado la base inmunológica para explicar esta relación entre las infecciones y el asma. Los linfocitos T “helper” (TH o CD4) tienen potencial para desarrollar un fenotipo TH1 o TH2. Las células TH1 producen fundamentalmente citocinas del tipo 1 (IFN-gamma e IL-2) y están implicadas en las respuestas inmunes defensivas frente a las infecciones víricas o bacterianas, mientras que los linfocitos TH2 producen sobre todo citocinas del tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-10) que estimulan la síntesis de IgE y la eosinofilia, estando implicadas en las respuestas atópicas. Pues bien, en sangre de cordón se detecta un claro predominio de citocinas de tipo 2, de modo que el patrón de respuesta inmune del RN es de tipo TH2, probablemente como un fenómeno de preadaptación a la exposición alérgica específica (presumiblemente muy similar a la de la madre) que el RN va a tener fuera del útero materno<sup>(72)</sup>.

Posteriormente, el patrón de respuesta inmune en la vida postnatal, va a ser el resultado de complejas interacciones entre el genotipo del individuo y las influencias ambientales durante la maduración, de modo que el principal estímulo para la maduración hacia respuestas TH1 va a ser las infecciones experimentadas en la temprana infancia. En ausencia de las mismas, permanecería la respuesta inmadura tipo TH2.

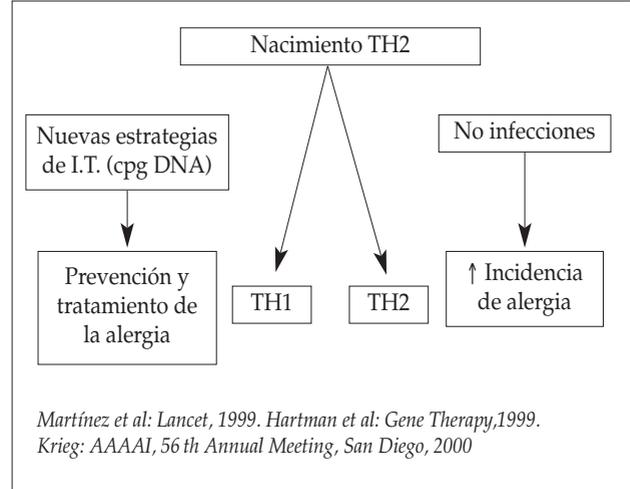


Figura 1. La “hipótesis higiénica”.

Las potenciales fuentes para estas señales madurativas incluirían no sólo las infecciones víricas, sino también agentes comensales y patógenos de la flora intestinal<sup>(70, 73)</sup>.

Evidentemente, los factores genéticos van a ser igualmente determinantes en esa evolución desde respuestas fetales (TH2) hacia respuestas maduras (TH1), de modo que en los sujetos atópicos esa maduración es más lenta o se produce en menor medida.

Esta es la “hipótesis higiénica”, pero toda hipótesis, y ésta no es una excepción, para ser aceptada y alcanzar el rango de verdad, debe ser sometida a la comprobación científica.

Hasta el momento solo hay evidencia epidemiológica relativa proporcionada por algún estudio para la infección por el virus del sarampión<sup>(74,75)</sup> y de la hepatitis A<sup>(76)</sup>, por lo que se necesitan nuevos estudios que avalen más firmemente la veracidad de esta “hipótesis higiénica”, pero de ser cierta, podría explicar el sorprendente aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas en los últimos años. Esta hipótesis proporcionaría igualmente las bases teóricas para el desarrollo de estrategias de prevención primaria basadas en el restablecimiento de las condiciones del rápido desarrollo de la función TH1 durante la vida postnatal temprana. Éste es un paso necesario para el establecimiento de una respuesta TH1/TH2 equilibrada, en la que ambos componentes estén presentes y controlando recíprocamente la sobreexpresión del otro (Fig. 1).

TABLA II. DEVENIR DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES.

Edad	Virus	F. riesgo	Clínica
< 2 años	VSR, VPI, MPV	Ninguno ↓ F. Pulmonar Fumador pasivo	IRS Bronquiolitis
> 2 años y adultos	RV y otros	Ninguno Asma	IRS Sibilancias

VSR: Virus sincitial respiratorio; VPI: Virus parainfluenza; MPV: Metapneumovirus RV: Rinovirus; IRS: Infección respiratoria superior.

Dichas estrategias de prevención e incluso de tratamiento de las enfermedades atópicas podrían basarse al menos en un futuro inmediato en la exposición inocua a agentes infecciosos, que mimetice las condiciones naturales de exposición y estimule las respuestas TH1.

Los estudios sobre los mecanismos moleculares que gobiernan el reconocimiento y respuesta a estímulos microbianos en modelos animales parecen aportar luz en esa dirección, de modo que han sido identificados recientemente fragmentos del genoma bacteriano o dinucleótidos desmetilados (CpG DNA), que son reconocidos por el sistema inmune de modelos murinos, estimulando su diferenciación en una dirección TH1<sup>(77)</sup>. Los estudios in vitro sobre la respuesta de las células inmunes humanas frente a los CpG DNA muestran resultados similares a los observados en ratones<sup>(78)</sup>, lo que resulta muy esperanzador. La confirmación de estos hallazgos en ulteriores estudios, podría suponer un cambio drástico en las estrategias de inmunoterapia para la prevención y el tratamiento de las enfermedades alérgicas en un futuro muy próximo.

Como corolario, debe señalarse que las infecciones respiratorias virales son una causa frecuente de sibilancias en la infancia. En la Tabla II, modificada de Folkerts y cols.<sup>(38)</sup> se puede observar que durante la lactancia y en niños menores de 2 años, las infecciones por el VSR, virus de la parainfluenza y metapneumovirus causan episodios de sibilancias y bronquiolitis, las cuales pueden ser en algunos casos recurrentes. Además, los lactantes con una reducida función pulmonar y/o exposición al humo del tabaco tendrían un mayor riesgo de desarrollar sibilancias durante la infección por el VSR<sup>(79)</sup>, pero sólo una pequeña proporción de estos niños desarrollarán subsiguientemente sibilancias persistentes y asma; probablemente sólo aquellos con genotipo

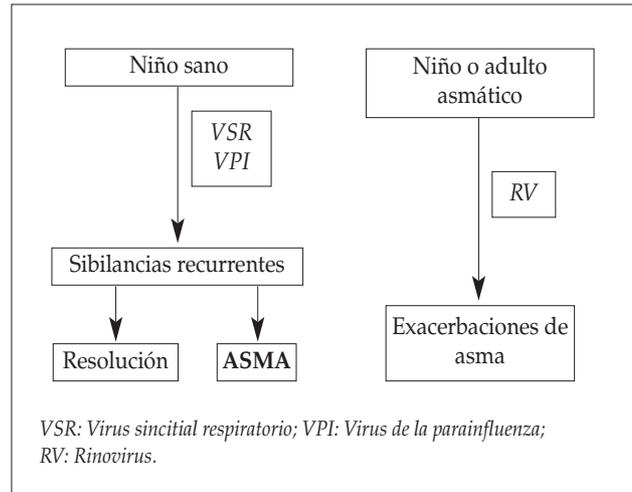


Figura 2. Relación entre las infecciones virales y el asma.

atópico y por tanto con mayor riesgo de desarrollar respuestas IgE alérgico-específicas<sup>(66)</sup>.

Por el contrario, en niños mayores y adultos, los RV y otros virus pueden producir infecciones del tracto respiratorio superior en sujetos sin factores de riesgo o pueden desencadenar exacerbaciones de sibilancias, es decir, episodios de asma agudo en individuos previamente asmáticos.

Por tanto, tal como se esquematiza en la figura 2, podemos ver que las infecciones respiratorias virales pueden tener una influencia más o menos importante en el desarrollo de asma, y desde luego son la causa más común de sibilancias o de aumento de los síntomas de asma. En efecto, en niños sanos, las infecciones por el VSR y virus parainfluenza pueden originar episodios de sibilancias recurrentes, la mayoría de las cuales desaparecen ulteriormente salvo en los sujetos con genotipo atópico, en quienes se podría desarrollar asma. A su vez en niños y adultos con asma ya establecido, los virus, en especial los RV serían la causa más importante de agudizaciones asmáticas.

La influencia que la infección respiratoria viral tiene sobre el asma es dependiente de la edad y posiblemente dependiente del virus. En los niños menores de dos años, las infecciones por el VSR son la causa más común de sibilancias; aunque muchos de estos niños, aproximadamente los 2/3 dejan de silbar a medida que crecen, es decir, dejan de tener sibilancias durante las infecciones virales, las infec-

ciones por el VSR se contemplan actualmente como potenciales contribuyentes al desarrollo de asma al menos en el tercio restante<sup>(66)</sup>. Precisamente los niños con síntomas persistentes de asma o que desarrollan asma después de la infección por el VSR suelen ser aquellos que tienen factores de riesgo tales como historia familiar atópica o niveles elevados de IgE.

Por el contrario, en niños mayores de dos años, los RV, agentes del resfriado común, son la causa más frecuente de sibilancias en niños con asma preexistente, pero la infección por estos virus no parece influenciar el desarrollo ulterior del asma<sup>(38)</sup>.

Por tanto, puede concluirse que la asociación entre infección respiratoria y asma es muy heterogénea y aparentemente contradictoria<sup>(80,81)</sup> y que las infecciones virales respiratorias pueden tener un efecto variado; pueden ser iniciadoras del broncoespasmo que aparece en los primeros años de la vida de niños con vías aéreas poco desarrolladas, pueden ser protectoras del desarrollo de asma cuando se padecen en los primeros años de la vida, pero desde luego son importantes desencadenantes una vez que la enfermedad se ha establecido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cypcar D, Stark J, Lemanske R. Impacto de las infecciones respiratorias sobre el asma. *Clin Ped Nort (Ed Esp)* 1992; 6: 1351-1367.
2. Berman S, Mathison D, Stevenson D. Transtracheal aspiration studies in asthmatic patients in relapse with infective asthma and in subjects without respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 206-211.
3. Oehling AK. Bacterial infection as an important triggering factor in bronchial asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 6-13.
4. Slavin RG, Cannon RE, Friedman WH. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 250-257.
5. Friedman R, Ackerman M, Wald E. Asthma and bacterial sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 185-192.
6. Rachelfsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984; 73: 526-530.
7. Berkovich S, Millian SJ, Synder RD. The association of viral and Mycoplasma infections with recurrence of wheezing in asthmatic children. *Ann Allergy* 1974; 33: 145-149.
8. McInthosh K, Ellis E, Hofman L, Lybass T, Eller J, Fulginiti V. The association of viral bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J Pediatr* 1973; 82: 578-590.
9. Seggev JS, Lis I, Iman-Tov R, Gutman R. Mycoplasma pneumoniae is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults. *Ann Allergy* 1986; 57: 263-265.
10. Kraft M, Cassell G, Henson J. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1001.
11. Wongtim S, Mogmued S. Metacholine inhalation challenge in patients with post-Mycoplasma pneumonia pneumonia. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 1995; 13: 5-10.
12. Mok J, Waugh PR, Simpson H. Mycoplasma pneumoniae infection. A follow-up study of 50 children with respiratory illness. *Arch Dis Child* 1979; 54: 506-511.
13. Yano T, Ichikawa Y, Komatu S, Arai S, Oizumi K. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1348-1353.
14. Emre U, Roblin P, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, Schachter J. The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 727-732.
15. Allegra L, Blasi L, Centani S. Acute exacerbations of asthma in adults: role of Chlamydia pneumoniae infection. *Eur Respir J* 1994; 7: 2165-2168.
16. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998; 11: 345-349.
17. Hahn DL. Chlamydia pneumoniae, asthma and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999; 83: 271-288.
18. Hanh DL, Anttila T, Saikku P. Association of Chlamydia pneumoniae IgA antibodies with recently symptomatic asthma. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 513-517.
19. Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR. Detection of anti-Chlamydia pneumoniae IgE in children with reactive airway disease. *J Infect Dis*, 1995; 172: 265-267.
20. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. Chlamydia pneumoniae and asthma. *Thorax* 1998; 53: 254-259.
21. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE. Risk factors for acute wheezing in infants and children: Viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-540.
22. Cypcar D, Busse W. Role of viral infections and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993; 13: 745-766.
23. Velissariou IM, Papadopoulos NG. The role of respiratory viruses in the pathogenesis of paediatric asthma. *Pediatr Ann* 2006; 35: 637-642.
24. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. 1 Epidemiology. *Thorax* 2006; 61: 722-728

25. Pattermore P, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms, I: epidemiology. *Clin Exp Allergy*, 1992; 22: 325-336.
26. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307: 982-986.
27. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint S, Tyrrell D, Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-1229.
28. Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.
29. Boivin G, Abed Y, Pelletier G. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002; 186: 1330-1334.
30. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Eng J Med* 2004; 350: 443-450.
31. Esper F, Martinello RA, Boucher D. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years. *J Infect Dis* 2004; 189: 1388-1396.
32. Dollner H, Risnes K, Radtke A, Nordbo SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in norwegian children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 436-440.
33. Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PV. Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1311-1312.
34. Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 700-705.
35. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell M, Josephs L, Cunningham A, Robinson B, Myint S, Ward M, Tyrrell D, Holgate ST. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 654-660.
36. Fraenkel DJ, Bardin P, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate TS. Lower airway inflammation during rhinovirus colds in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 879-886.
37. Gern JE, Gallagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally-induced infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1159-1161.
38. Folkerts G, Busse W, Nijkamp P, Sorkness R, Gern E. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1708-1720.
39. Bardin P, Sanderson G, Robinson B, Holgate S, Tyrrell D. Experimental rhinovirus infection in volunteers. *Eur Resp J* 1996; 9: 2250-2255.
40. Gern JE, Calhoun J, Swenson C, Shen G, Busse W. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1872-1876.
41. Cheung D, Dick E, Timmers M, De Klerk P, Spaan W, Sterk P. Rhinovirus inhalation causes long lasting excessive airway narrowing in response to metacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1490-1496.
42. Sorkness R, Clough J, Castelman W, Lemanske RF. Virus-induced airway obstruction and parasympathetic hyperresponsiveness in adult rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 28-34.
43. Fryer A, Jacoby D. Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea pig. *Bri Med Pharmacol*, 1991; 102: 267-271.
44. Kowalsky M, Didier A, Kaliner M. Neurogenic inflammation in the airways, I: neurogenic stimulation induces plasma protein extravasations into the rat airway lumen. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 101-109.
45. Piedimonte G, Hoffman J, Husseine R, Snider M, Desai M, Nadel J. NK1 receptors mediate neurogenic inflammatory increase in blood flow in rat airways. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2462-2468.
46. Folkerts G, Van der Linde H, Nijkamp P. Virus induce airway hyperresponsiveness in guinea pigs related to a deficiency of nitric oxide. *J Clin Invest* 1995; 95: 26-30.
47. Wark PA, Johnston SK, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Stance V, Holgate ST, Davis DE. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937-947.
48. Xatzipsalti M, Kyrana S, Tsoia M, Psarras S, Bossios A, Stanca V, Jhonston S, Papadopoulos NG. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1037-1040.
49. Holgate ST. Exacerbations. The asthma paradox. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 941-942.
50. Heymann PW, Platts Mills TA, Jhonston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the aetiology of wheezing exacerbations among children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (11 suppl): S217-222.
51. Subauste M, Jacoby D, Richards S, Proud D. Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. *J Clin Invest* 1995; 96: 549-557.
52. Busse W, Vrtis R, Steiner R, Dick E. In vitro incubation with influenza virus primes human polymorphonuclear leukocyte generation of superoxide. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991; 4: 347-354.
53. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr* 1971; 79: 744-747.

54. Pullan CR, Hey EN. Wheezing asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ* 1982; 284: 1665-1669.
55. Stein R, Sherrill D, Morgan W, Holberg G, Halonen M, Taussig L. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
56. Sims DH, Downham MA, Gardner PS, Webb JK, Weightman D. Study of 8 year old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *BMJ* 1978; 1: 11-14.
57. Sims DH, Gardner PS, Weightman D, Turner MW, Soothill JF. Atopy does not predispose to RSV bronchiolitis or postbronchiolitis wheezing. *BMJ*, 1981; 282: 2086-2088.
58. Weiss ST, Tager IB, Muñoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 573-578.
59. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-505.
60. Welliver RC, Kaul TN, Ogra PL. The appearance of cell-bound IgE in respiratory tract epithelium after respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1980; 303: 1198-1201.
61. Volovitz B, Welliver RC, De Castro G. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988; 24: 504-507.
62. Welliver RC. RSV and chronic asthma. *Lancet* 1995; 34: 789-790.
63. Schwarze J, Gelfand EW. Respiratory viral infections as promoters of allergic sensitization and asthma in animal models. *Eur Respir J* 2002; 19: 341-349.
64. Martin J, Siddiqui S, Hassan M. Immune responses to viral infections: Relevance for asthma. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7 Suppl 1: S125-127.
65. Martínez FD. Viral infections and the development of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1644-1648.
66. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg C, Halonen M, Morgan W and Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*, 1995; 332: 133-138.
67. Strachan DP. Hay fever, Hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.
68. Von Mutius E, Martínez FD, Fritzsche C, Nichola T, Reitmeir P, Thiemann H. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308: 692-695.
69. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485-1488.
70. Martínez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective?. *Thorax* 1994; 49: 1189-1191.
71. Holt PG. Environmental factors and primary T-cell sensitization to inhaled allergens: reappraisal of the role of infections and air pollution. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:1-10.
72. Martínez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354(suppl II): 12-15.
73. Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 1994; 344: 456-458.
74. Shaheen P. Measles and atopy in Guinea. *Lancet* 1996; 347: 1792-1797.
75. Lewis S, Britton J: Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1493-1500.
76. Matricardi P, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chione P, Strofolini T, Pasquini P, D'Amelio R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314: 999-1003.
77. Krieg AM. The future of vaccines for prevention and treatment. AAAAI, 3-8 Marzo 2000, San Diego.
78. Hartman G, Krieg AM. CpG DNA and LPS induce distinct patterns of activation in human monocytes. *Gene Therapy* 1999; 6: 893-903.
79. Martínez FD, Morgan W, 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: 1112-1117.
80. Gern JE, Brooks GD, Meyer P. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:72-78.
81. Martínez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 157-161.