

# Papel de las infecciones virales en el asma

## *The role of viral infections in asthma*

Nikolaos G. Papadopoulos

Profesor asociado, Alergia y Alergia Pediátrica, Departamento de Alergia, 2ª Clínica Pediátrica, National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia

Paraskevi Xepapadaki, Médico, PhD, Departamento de Alergia, 2ª Clínica Pediátrica, National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.siicsalud.com/dato/arsiiic.php/75594](http://www.siicsalud.com/dato/arsiiic.php/75594)

Enviar correspondencia a: Nikolaos G. Papadopoulos, UPC Research Laboratories, 13, Levadias, 11527, Goudi, Grecia  
[ngp@allergy.gr](mailto:ngp@allergy.gr)

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

doi [www.dx.doi.org/10.21840/siic/75594](http://www.dx.doi.org/10.21840/siic/75594)

### Abstract

*Respiratory viral infections have been implicated in the origin and exacerbation of asthma symptoms in a variety of ways. A growing body of evidence indicates that viral infections are closely linked to infantile wheezing and suggest that severe bronchiolitis in early infancy may predispose to chronic childhood asthma. Alternatively, it could represent a marker of susceptible individuals. In contrast, mild repetitive infections in early years may provide a protective role against the development of asthma or atopy by switching the immune system towards Th1 responses. However, evidence on this hypothesis is not consistent as far as viruses are concerned. On the other hand, in the presence of asthma, the role of viral infections on exacerbations is well established. Several factors, such as the presence of atopy, timing of the exposure and severity of the infections, interactively contribute to the asthma-infection relationship. In the present report, recent data on the involvement of viral infections in the development and progression of asthma are reviewed.*

**Key words:** respiratory viruses, rhinovirus, RSV, bronchiolitis, asthma, atopy, Th1-Th2

### Resumen

Las infecciones virales respiratorias han sido involucradas en el origen y en las exacerbaciones de los síntomas del asma en una variedad de formas. Cada vez hay más indicios de que las infecciones virales están estrechamente relacionadas con sibilancias en la niñez y sugieren que la bronquiolitis grave en la primera infancia puede predisponer a asma crónica infantil; por otra parte, podría representar un marcador de individuos susceptibles. Por el contrario, las infecciones leves repetidas en los primeros años brindarían un efecto protector contra la aparición de asma o atopia mediante la desviación del sistema inmunitario hacia respuestas Th1. Sin embargo, la información relacionada con esta hipótesis no es firme en lo que a virus se refiere. Por otra parte, en presencia de asma, el papel de las infecciones virales sobre las exacerbaciones está bien establecido. Varios factores, como la presencia de atopia, el momento en el que se produce la exposición y la gravedad de las infecciones, interactúan en la relación entre asma e infección. En este artículo se revisan datos acerca de la participación de las infecciones virales en la aparición y progresión del asma.

**Palabras clave:** virus respiratorios, rinovirus, VRS, bronquiolitis, asma, atopia, Th1, Th2

### Introducción

Existen fuertes indicios de que los virus respiratorios tienen un papel importante como inductores y desencadenantes en enfermedades con sibilancias durante los primeros años de vida, así como en las exacerbaciones asmáticas que tienen lugar posteriormente. Sin embargo, su participación en el origen del asma es más controvertida. El tracto respiratorio y el sistema inmunitario maduran rápidamente durante los primeros años de vida y el desarrollo posnatal del pulmón se afecta y, a su vez, influye en las respuestas a las infecciones virales. Varios factores, entre ellos edad, tipo de virus, gravedad, localización y momento de la infección, en combinación con la interacción de alergia y contaminación ambiental, han sido involucrados en la susceptibilidad de las vías aéreas inferiores a los efectos de virus respiratorios comunes. En esta revisión se analiza la información obtenida en estudios actuales sobre la interacción entre infecciones virales respiratorias, inicio y exacerbación de los síntomas asmáticos.

### Infecciones respiratorias virales en el inicio del asma

Los estudios epidemiológicos avalan el concepto de que los síntomas asmáticos aparecen más frecuentemente durante los primeros años de vida, en particular antes de los 3 años. La infección por virus respiratorio sincitial (VRS) es responsable de alrededor del 70% de todos los

casos de bronquiolitis infantil, mientras que rinovirus, metaneumovirus, virus influenza y parainfluenza son causas menos comunes aunque posiblemente con igual importancia.<sup>1-3</sup> Los estudios sobre historia natural de las enfermedades obstructivas después de la bronquiolitis grave por VRS son frecuentes en la literatura.<sup>4-6</sup> Durante el seguimiento de una cohorte en la cual la bronquiolitis grave por VRS en la infancia fue el factor más importante de riesgo de aparición de asma,<sup>7</sup> hiperreactividad de la vía aérea (HVA) y sensibilización alérgica, Sigurs y col. mostraron que este efecto continúa también en los primeros años de la adolescencia.<sup>6</sup>

En otro trabajo, Korppi y col. evaluaron prospectivamente la evolución de las sibilancias infantiles en la edad adulta. El grupo de estudio estuvo integrado por 54 niños internados por bronquiolitis, 34 por neumonía sin sibilancias y 45 controles. Hallaron que los pacientes con bronquiolitis tenían mayor riesgo de presentar asma y mayor reactividad bronquial.<sup>8,9</sup> Igualmente, Gómez y col. estudiaron 71 individuos de 17 a 24 años y observaron que el antecedente de bronquiolitis puede ser un factor que predispone a elevada prevalencia de síntomas respiratorios e HVA.<sup>10</sup> Sin embargo, el hecho de que la influencia de la bronquiolitis por VRS sobre el riesgo de sibilancias recurrentes disminuya con el tiempo,<sup>4,11</sup> sugiere la participación de cofactores adicionales. Por otra parte, en uno de los trabajos más importantes, el efecto reducido del

VRS a los 13 años no ocurre con otros virus o casos en los cuales no se detectan virus, probablemente por representar infecciones por rinovirus (RV).<sup>4</sup> Los RV podrían tener un papel trascendente en las bronquiolitis y se ha sugerido que pueden estar asociados con enfermedad más grave.<sup>2</sup>

Un estudio llevado a cabo en Finlandia sugirió que los lactantes internados por bronquiolitis inducida por RV tenían 4 veces más riesgo de presentar asma durante los años escolares, en comparación con niños en los que no se identificaban RV, aun después del control según otros factores de confusión.<sup>12</sup> Estos resultados confirman que los RV son agentes desencadenantes importantes de sibilancias en niños de menos de 2 años y que la participación de otros virus –distintos del VRS– en la aparición de asma merece mayor evaluación.

Los modelos de animales generalmente avalan la posibilidad de que la infección viral temprana podría predisponer directamente a reactividad persistente de la vía aérea. Los estudios del efecto de la edad sobre la respuesta a la infección por VRS en un modelo murino indicaron que, aunque la infección primaria por VRS en ratones recién nacidos seguía la misma cinética viral que en adultos, los efectos de la reinfección eran menos graves cuando la infección primaria se retrasaba, fenómeno que sugiere que la infección por VRS a edades muy jóvenes tendría el potencial de originar anomalías en el sistema inmunitario a largo plazo.<sup>13</sup>

Schwartz y col. mostraron que cuando ratones BALB/c eran infectados por vía intranasal con VRS humano, el ARN genómico y el ARN mensajero persistían en los homogeneizados de pulmón.<sup>14</sup> La persistencia de patógenos en el pulmón podría perpetuar la inflamación, a su vez exacerbada por nuevas infecciones y probablemente ocasionando las características de reactividad aérea.<sup>15</sup>

Sin duda, los estudios de intervención con agentes que evitan la infección por VRS ayudarán a distinguir entre causalidad y asociación en la aparición de enfermedades con sibilancias posbronquiolitis. Wenzel y col. mostraron que 13 niños que habían sido tratados profilácticamente 7 a 10 años antes con globulina inmune anti-VRS, en comparación con 26 controles, tenían mejor cociente entre volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada, menos atopia y referían con menor frecuencia haber tenido alguna vez ataques de asma.<sup>16</sup> Se esperan estudios prospectivos más amplios y aleatorizados con anticuerpos monoclonales humanizados anti-VRS.

El debate acerca de si la bronquiolitis por VRS es un factor causal de asma o simplemente identifica niños que están predispuestos a presentar afecciones bronquiales obstructivas aún continúa.<sup>17</sup> En modelos teóricos y con animales, las infecciones respiratorias graves que se producen durante los primeros años de vida pueden comprometer el proceso normal de maduración, la respuesta inmunológica e inflamatoria del hospedero y los mecanismos de control neural. También es posible que los lactantes susceptibles con menor función pulmonar o con vulnerabilidad genética presenten una respuesta anormal a los agentes infecciosos y, así, tengan infecciones respiratorias graves que influyen en la evolución a largo plazo.<sup>18</sup> La calidad del sistema inmunitario sistémico o de mucosas, con menor actividad antiviral o con compromiso de la regulación de la inflamación tisular, podría aumentar aún más el efecto de las infecciones virales sobre la funcionalidad pulmonar.<sup>19</sup> También es posible que la infección viral

grave y los trastornos inmunológicos preexistentes, entre ellos atopia, influyan además en la aparición de asma.<sup>20</sup>

### ¿Las infecciones por virus respiratorios protegen contra la aparición de asma?

En familias grandes se detectaron indicios firmes de protección contra alergias y asma, un hecho que sugiere que las enfermedades infecciosas que se transmiten más probablemente en grandes familias podrían modular la maduración del sistema inmunitario y la aparición de alergia.<sup>21</sup> También hay información que indica que la exposición repetida a infecciones virales durante la primera infancia en los centros de cuidados diurnos podría reducir el riesgo de sensibilización alérgica.<sup>22</sup> Más aun, la exposición a niveles elevados de endotoxina, como se observa en granjas, se asocia con índices más bajos de alergia y con mayor número de células productoras de interferón gamma (IFN-gamma) en sangre periférica.<sup>23,24</sup> En los casos mencionados previamente, la higiene deficiente reflejaría la exposición a una variedad de microorganismos de patogenicidad baja o sin patogenicidad en lugar de elementos microbianos no infecciosos o en combinación con éstos. Otros factores biológicos que podrían incluirse en el mismo contexto abarcan la exposición temprana a mascotas, los efectos de la flora intestinal y el mayor uso de antibióticos y probióticos.<sup>25,26</sup>

Los datos específicamente relacionados con infecciones virales respiratorias y el inicio de los síntomas asmáticos, sin embargo, no son concluyentes. Unos pocos trabajos refirieron que las infecciones por patógenos específicos, como sarampión o micobacterias, se asociaban con índices menores de sensibilización a alérgenos y asma; empero, estos resultados no fueron posteriormente confirmados.<sup>27-30</sup> La atopia, el asma y la fiebre del heno se relacionaron inversamente con infecciones orofecales, originadas en los alimentos, como infección por *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* y virus A de hepatitis (VHA) pero no con virus que se transmiten por otras vías (por ejemplo, sarampión y rubéola).<sup>31</sup> Llamativamente, la sensibilización cutánea al maní fue menos frecuente en los sujetos con anticuerpos contra el VHA, un hallazgo que indicaría que los niveles bajos de higiene podrían evitar la sensibilización atópica no sólo a inhalantes sino también a alérgenos alimentarios. Los resultados de un estudio de población en adultos daneses mostraron que aunque los anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* y VHA se asociaban con menor prevalencia de atopia, las respuestas séricas de IgG a bacterias enteropatógenas como *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica* se acompañaban de una elevada prevalencia de atopia.<sup>32</sup> Estas observaciones motivan la posibilidad de que diferentes grupos de microorganismos ejerzan efectos distintos sobre el riesgo de atopia; otra alternativa es que el índice y no el tipo de infección sea más relevante, tal como lo propusieron Matricardi y Bonini.<sup>33</sup>

En un estudio prospectivo de cohorte, Illi y col. sugirieron que las infecciones leves repetidas del tracto respiratorio alto y las infecciones virales de tipo herpes en los primeros años de vida se relacionaban negativamente con asma a los 7 años. Inversamente, cuando las infecciones ocurrían en las vías aéreas bajas, el riesgo de asma aumentaba significativamente en relación dependiente de la dosis.<sup>34</sup> Otros estudios confirmaron el efecto deletéreo de las infecciones respiratorias bajas en los primeros años de vida en la incidencia de asma posterior; sin embargo, sin que se verificase en todos los casos el papel protector

de las infecciones respiratorias altas.<sup>35</sup> Es posible que el efecto de las infecciones sobre la incidencia de asma y atopia dependa de la gravedad o del número acumulado, del estadio de maduración inmunológica y de la susceptibilidad del hospedero.

Estudios recientes en modelos con animales mostraron que ciertos virus, como el VRS y el virus de la neumonía de ratones, pueden aumentar las respuestas alérgicas de citoquinas Th2, mientras que otros (influenza) no lo harían.<sup>36</sup> Sin embargo, el pasaje a Th2 no sería el único elemento contribuyente en la aparición de enfermedades alérgicas. En un modelo murino, Dahl y col. encontraron que el IFN-gamma que surge como parte de la respuesta inmunológica primaria de adaptación a la infección por influenza aumentaba la sensibilización alérgica y la inflamación alérgica. Este efecto estaba mediado, al menos en parte, por células dendríticas (CD) polarizadas a Th1, productoras de IFN-gamma.<sup>37</sup> Se requieren más estudios para confirmar la magnitud en la cual las CD pueden influir en las respuestas inmunitarias después de las infecciones virales respiratorias.

En conjunto, en lo que concierne al papel protector de las infecciones virales sobre la aparición de atopia/asma, todo indica que son necesarios estudios prospectivos con confirmación de laboratorio de las infecciones para poder evaluar el efecto individual y acumulado de diferentes microorganismos y de sus productos sobre la respuesta inmunológica y, potencialmente, sobre la incidencia de alergia y asma.

### Exacerbaciones asmáticas inducidas por virus

Si bien aún no se comprende con precisión el papel de los virus en la inducción o protección de alergia y asma, su participación en las exacerbaciones asmáticas está bien establecida. El compromiso de los virus respiratorios en las crisis de asma es una observación clínica frecuente; sin embargo, tal asociación sólo se estableció con certeza cuando se dispuso de métodos sensibles de detección viral, como la reacción en cadena de la polimerasa inversa (RT-PCR). Varios estudios confirmaron la elevada proporción de casos de exacerbación asmática en asociación con infección viral, inicialmente propuesta por Johnston y col. en niños y Nicholson y col. en adultos.<sup>38-43</sup>

Si bien muchos virus respiratorios pueden causar síntomas asmáticos, los RV son los que se detectan con mayor frecuencia, especialmente durante el otoño y, menos frecuentemente, en primavera.<sup>44</sup>

Es probable que los individuos con asma no necesariamente tengan más resfriados; sin embargo, es posible que presenten exageración de síntomas cuando están en contacto con virus respiratorios. Un estudio prospectivo de resfriados en parejas integradas por un sujeto atópico asmático y un individuo sano demostró que las infecciones causaban síntomas respiratorios bajos de mayor duración y más graves en los asmáticos; en cambio, los parámetros sintomáticos en las vías respiratorias altas no diferían entre los grupos.<sup>45</sup>

Obviamente, la comprensión de los mecanismos de las exacerbaciones inducidas por virus podría brindar información importante sobre la patogenia del asma y sobre nuevos blancos terapéuticos. El epitelio bronquial ejerce un papel importante en el inicio de la respuesta a las infecciones virales respiratorias: por un lado, es el sitio de replicación viral; por otra parte, allí comienzan las respuestas antivirales. La capacidad de los RV de infectar el epitelio bronquial ha sido tema de discusión durante mucho tiempo. Sin embargo, actualmente está dilucida-

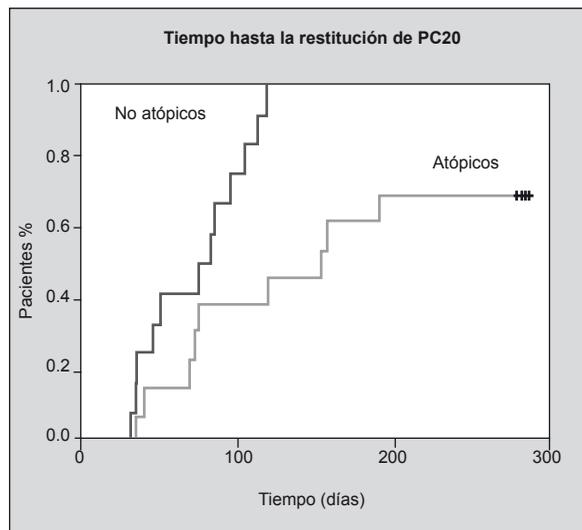
do; se vio que el virus es capaz de alcanzar, penetrar y replicarse en el epitelio bronquial luego de resfriados experimentales con RV.<sup>46</sup> Desde entonces, la presencia de RV en los pulmones fue confirmada en varios estudios.<sup>47-49</sup> Varias citoquinas y quimioquinas, entre ellas eotaxina específica de eosinófilos y eotaxina-2, se producen en el epitelio infectado por virus.<sup>50</sup> La infección epitelial también es responsable de la producción de interleuquina (IL) 12, el principal inductor en la producción de IFN-gamma, e IL-11.<sup>51,52</sup> Llamativamente, los estudios en un modelo murino de infección por paramixovirus mostraron que la infección por un único paramixovirus no sólo era causa de bronquiolitis aguda, también podía desencadenar una respuesta crónica con hiperreactividad aérea e hiperplasia de las células caliciformes, aun en ausencia de inflamación mediada por la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). Estos hallazgos establecen la capacidad de las infecciones virales de cambiar el comportamiento del epitelio hacia un patrón similar al que se observa en el asma.<sup>53</sup>

Varias investigaciones evaluaron la posibilidad de que la alergia y las infecciones respiratorias puedan actuar sinérgicamente en la expresión de los síntomas asmáticos. En un estudio de casos y controles se observó que el riesgo de internación aumentaba paralelamente con la presencia de infección viral, sensibilización alérgica y exposición a alérgenos respiratorios.<sup>54</sup> Por el contrario, la exposición a alérgenos no necesariamente aumenta las respuestas mediadas por virus.<sup>55-57</sup>

Un trastorno inmunológico esencial en asma es el desequilibrio entre las respuestas Th1-Th2 a favor de la producción de citoquinas Th2. El ciclo de reparación epitelial defectuoso, característico del asma y fuertemente correlacionado con HVA, se amplifica en presencia de citoquinas Th2.<sup>58</sup> Wark y col. demostraron que las células epiteliales bronquiales primarias derivadas de individuos atópicos tienen una respuesta innata anormal a la infección por RV con niveles reducidos de IFN-beta, efecto que se acompaña de mayor replicación viral y lisis celular, en comparación con células de controles normales sanos.<sup>59</sup>

Diversos estudios indican que las respuestas inmunológicas a los RV son defectuosas en individuos atópicos asmáticos, con una desviación a un fenotipo Th2 y menor producción de IFN-gamma, fenómeno que podría estar asociado con depuración viral incompleta y aumento persistente de la inflamación que caracteriza al asma.<sup>60</sup> Más aun, se vio que este desequilibrio de citoquinas se correlaciona con mediciones de gravedad en el asma, como HVA a metacolina, un hecho que avala el concepto de que las respuestas antivirales anormales podrían estar asociadas con la gravedad del asma.<sup>61</sup> La HVA es un hallazgo crucial en el asma y las observaciones a partir de estudios clínicos y en animales con infecciones virales experimentalmente inducidas sugieren que los virus son capaces de inducir HVA en personas sanas y, particularmente, en individuos asmáticos.<sup>62</sup>

Varias investigaciones mostraron que la infección viral induce cambios más importantes en la HVA inespecífica en pacientes con alergia respiratoria, en comparación con controles normales.<sup>63</sup> Se observó que la duración de la HVA inespecífica posviral es considerablemente más prolongada que lo estimado con anterioridad: oscila entre 5 y 11 semanas (7 semanas en promedio). La duración de la HVA después de un resfriado aislado fue la misma en niños atópicos y no atópicos; sin embargo, un número mayor de episodios sintomáticos acumulados se asocia, en pacientes con asma y atopia, con HVA de mayor dura-



**Figura 1.** Diagrama de Kaplan-Meier que muestra la vuelta a los valores normales de PC20 después de una o más infecciones respiratorias altas naturales durante un período de 9 meses en niños asmáticos atópicos y no atópicos. La diferencia es significativa ( $p = 0.0068$ , análisis de supervivencia). A partir de datos publicados en *J Allergy Clin Immunol*.

ción (Figura 1).<sup>64</sup> Si se tiene en cuenta que la magnitud de la respuesta de la vía aérea es indicadora de la gravedad del asma y un marcador indirecto de inflamación aérea,

la prolongación de la HVA inducida por virus bien puede reflejar inflamación persistente de la vía aérea después de múltiples infecciones. La perpetuación de inflamación aérea subclínica podría tener un efecto sustancial sobre el riesgo de asma persistente y brindaría una explicación posible para el papel bien establecido de atopia como principal factor de riesgo de persistencia de asma y de HVA desde la niñez hacia la edad adulta.

### Conclusión

El papel de la infección viral respiratoria en la aparición de asma aún no se comprende con exactitud. Otros diversos factores, como tipo de agente, gravedad de la enfermedad, momento de la infección y, más aún, predisposición del hospedero, tienen una participación crucial.

Por otro lado, existen pocas dudas de que hay una fuerte asociación entre las infecciones virales y la inducción de la enfermedad sibilante y las exacerbaciones asmáticas. Los mecanismos subyacentes, aunque no se conocen con precisión, probablemente sean multifactoriales e involucren la inflamación de la mucosa bronquial, la cual interactúa bajo ciertas circunstancias con la inflamación alérgica. Además, las infecciones repetidas juegan un papel importante en la perpetuación de la inflamación y de la HVA, especialmente en presencia de atopia, fenómeno que ocasiona el pasaje de asma de la niñez hacia un fenotipo de asma más persistente.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicalud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

### Bibliografía

- Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, et al. Human Metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 30(3):267-270, 2004.
- Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 165(9):1285-1289, 2002.
- Peebles RS, Jr. Viral infections, atopy, and asthma: is there a causal relationship? *J Allergy Clin Immunol* 113(1 Suppl):S15-18, 2004.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 354(9178):541-545, 1999.
- Noble V, Murray M, Webb MS, et al. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 76(4):315-319, 1997.
- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 171(2):137-141, 2005.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 161(5):1501-1507, 2000.
- Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol* 38(2):155-160, 2004.
- Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, et al. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results

from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158(11):1070-1076, 2004.

- Gómez R, Colas C, Sebastian A, et al. Respiratory repercussions in adults with a history of infantile bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 93(5):447-451, 2004.
- Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 89(6):654-660, 2000.
- Kotaniemi-Syrjänen A VR, Reijonen TM, Waris M, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy—the first sign of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111(1):66-71, 2003.
- Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med* 196(10):1381-1386, 2002.
- Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, et al. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med* 169(7):801-805, 2004.
- Openshaw PJ, Yamaguchi Y, Tregoning JS. Childhood infections, the developing immune system, and the origins of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 114(6):1275-1277, 2004.
- Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, et al. Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. *Am J Med* 112(8):627-633, 2002.
- Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respir Med* 96 Suppl B:S25-29, 2002.
- Busse WW, Banks-Schlegel SP, Larsen GL. Effects of growth and development on lung function. Models for study

- of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 156(1):314-319, 1997.
19. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, et al. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 115(4):668-774, 2005.
  20. Papadopoulos NG, Johnston SL. The role of viruses in the induction and progression of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 1(2):144-152, 2001.
  21. Infante-Rivard C, Amre D, Gauvain D, et al. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 153(7):653-658, 2001.
  22. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 343(8):538-543, 2000.
  23. Gereda JE, Leung DY, 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* 355(9216):1680-1683, 2000.
  24. Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 109(3):379-392, 2002.
  25. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 288(8):963-972, 2002.
  26. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109(6S):S525-S532, 2002.
  27. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 347(9018):1792-1796, 1996.
  28. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 275(5296):77-79, 1997.
  29. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, et al. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 53(3):249-254, 1998.
  30. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, et al. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 283(3):343-346, 2000.
  31. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 320(7232):412-417, 2000.
  32. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M, et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 111(4):847-853, 2003.
  33. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis *Clin Exp Allergy* 30(11):1506-1510, 2000.
  34. Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 322(7283):390-395, 2001.
  35. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156(3):241-245, 2002.
  36. Barends M, de Rond LG, Dormans J, et al. Respiratory syncytial virus, pneumonia virus of mice, and influenza A virus differently affect respiratory allergy in mice. *Clin Exp Allergy* 34(3):488-496, 2004.
  37. Dahl ME, Dabbagh K, Liggitt D, et al. Viral-induced T helper type 1 responses enhance allergic disease by effects on lung dendritic cells. *Nat Immunol* 5(3):337-343, 2004.
  38. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 310(6989):1225-1229, 1995.
  39. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 307:982-986, 1993.
  40. Grissell TV, Powell H, Shafrin DR, et al. IL-10 Gene Expression in Acute Virus-induced Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 172(4):433-439, 2005.
  41. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 105(2 Pt 2):S503-S508, 2000.
  42. Brouard J, Freymuth F, Toutain F, et al. Role of viral infections and Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children. *Arch Pediatr* 9 Suppl 3:365s-371s, 2002.
  43. Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 19(1):68-75, 2002.
  44. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 115(1):132-138, 2005.
  45. Corne JM, Lau L, Scott SJ, et al. The relationship between atopic status and IL-10 nasal lavage levels in the acute and persistent inflammatory response to upper respiratory tract infection. *Am J Respir Crit Care Med* 163(5):1101-1107, 2001.
  46. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 181(6):1875-1884, 2000.
  47. Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S, et al. Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J Infect Dis* 185(6):734-743, 2002.
  48. Ghildyal R, Dagher H, Donninger H, et al. Rhinovirus infects primary human airway fibroblasts and induces a neutrophil chemokine and a permeability factor. *J Med Virol* 75(4):608-615, 2005.
  49. Mosser AG, Vrtis R, Burchell L, et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues. *Am J Respir Crit Care Med* 171(6):645-651, 2005.
  50. Papadopoulos NG, Papi A, Meyer J, et al. Rhinovirus infection up-regulates eotaxin and eotaxin-2 expression in bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 31(7):1060-1066, 2001.
  51. Walter MJ, Kajiwara N, Karanja P, et al. Interleukin 12 p40 production by barrier epithelial cells during airway inflammation. *J Exp Med* 193(3):339-351, 2001.
  52. Zheng T, Zhu Z, Wang J, et al. IL-11: insights in asthma from overexpression transgenic modeling. *J Allergy Clin Immunol* 108(4):489-496, 2001.
  53. Walter MJ, Morton JD, Kajiwara N, et al. Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response. *J Clin Invest* 110(2):165-175, 2002.
  54. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 324(7340):763, 2002.
  55. Trigg CJ, Nicholson KG, Wang JH, et al. Bronchial inflammation and the common cold: a comparison of atopic and non-atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 26(6):665-676, 1996.
  56. Ávila PC. Interactions between allergic inflammation and respiratory viral infections. *J Allergy Clin Immunol* 106:829-831, 2000.
  57. de Kluijver J, Evertse CE, Sont JK, et al. Are rhinovirus-induced airway responses in asthma aggravated by chronic allergen exposure *Am J Respir Crit Care Med* 168(10):1174-1180, 2003.

58. Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 111(2):215-225, 2003.
59. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 201(6):937-947, 2005.
60. Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, et al. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 57(4):328-332, 2002.
61. Brooks GD, Buchta KA, Swenson CA, et al. Rhinovirus-induced interferon- and airway responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1091-1094, 2003.
62. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157(6 Pt 1):1708-1720, 1998.
63. Gern JE, Calhoun W, Swenson C, et al. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 155(6):1872-1876, 1997.
64. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, et al. Duration of post-viral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 116(2):299-304, 2005.

## Papel de las infecciones virales en el asma

### Respecto al autor



**Nikolaos G. Papadopoulos.** Profesor Asociado de Alergia y Alergia Pediátrica, Jefe del Departamento de Alergia, 2ª Clínica Pediátrica, National and Kapodistrian University of Athens (NKUA), Atenas, Grecia. En la clínica ambulatoria y en las unidades especializadas del Departamento, atiende anualmente a más de 5000 niños con enfermedades alérgicas y capacita a estudiantes de medicina, pediatras residentes y alergólogos. En el laboratorio de investigación, su principal foco es el papel de las infecciones en el asma, así como la alergia a los alimentos y otros aspectos de las enfermedades alérgicas. Realiza colaboraciones en proyectos de la Unión Europea, como EARIP, iFAAM, FAST y PreDicta. Ha publicado más de 200 artículos científicos, ha recibido varios premios internacionales y está invitado a hablar en reuniones científicas internacionales unas 30 veces al año. Actualmente es Presidente de *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI).



National and Kapodistrian  
UNIVERSITY OF ATHENS

### Respecto al artículo

Cada vez hay más indicios de que las infecciones virales están estrechamente relacionadas con sibilancias en la niñez y sugieren que la bronquiolitis grave en la primera infancia puede predisponer a asma crónica infantil

### El autor pregunta

Existen fuertes indicios de que los virus respiratorios tienen un papel importante como inductores y desencadenantes en enfermedades con sibilancias durante los primeros años de vida, así como en las exacerbaciones asmáticas que tienen lugar posteriormente. En asma, su participación es más controvertida.

¿Cuál es el virus que ocasiona alrededor del 70% de las bronquiolitis infantiles?

- A) Virus respiratorio sincitial.
- B) Rinovirus.
- C) Metaneumovirus.
- D) Virus influenza.
- E) Ninguno de los mencionados.

Corrobore su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/75594](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/75594)

### Lista de abreviaturas y siglas

VRS, virus respiratorio sincitial; HVA, hiperreactividad de la vía aérea; RV, rinovirus; IFN-gamma, interferón gamma; VHA, virus A de hepatitis; CD, células dendríticas; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa inversa; IL, interleuquina; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1.

### Palabras clave

virus respiratorios, rinovirus, VRS, bronquiolitis, asma, atopia, Th1, Th2

### Key words

respiratory viruses, rhinovirus, RSV, bronchiolitis, asthma, atopy, Th1-Th2

### Cómo citar

Papadopoulos NG, Xepapadaki P. Papel de las infecciones virales en el asma. *Salud i Ciencia* 22(6):545-51, Ago-Sep 2017.

### How to cite

Papadopoulos NG, Xepapadaki P. The role of viral infections in asthma. *Salud I Ciencia* 22(6):545-51, Ago-Sep 2017.

### Orientación

Clínica

### Conexiones temáticas

Alergia, Diagnóstico por Laboratorio, Infectología, Inmunología, Medicina Interna, Neumonología